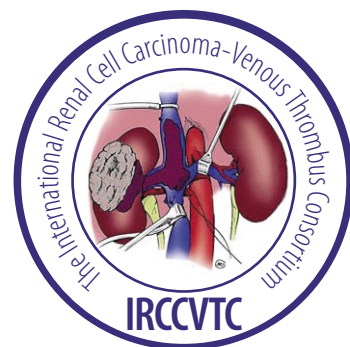


Juan Ignacio Martínez Salamanca
TESIS DOCTORAL 2011

MODELO PREDICTIVO PARA LA SUPERVIVENCIA Y LA MORTALIDAD
PERIOPERATORIA EN PACIENTES CON CARCINOMA RENAL Y
EXTENSIÓN VENOSA TUMORAL
(ESTUDIO INTERNACIONAL MULTI-INSTITUCIONAL)



DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**MODELO PREDICTIVO PARA LA
SUPERVIVENCIA Y LA MORTALIDAD
PERIOPERATORIA EN PACIENTES CON
CARCINOMA RENAL Y EXTENSIÓN
VENOSA TUMORAL**

**ESTUDIO INTERNACIONAL
MULTI-INSTITUCIONAL**

Tesis presentada por

D. Juan Ignacio Martínez Salamanca

*Servicio de Urología
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda*

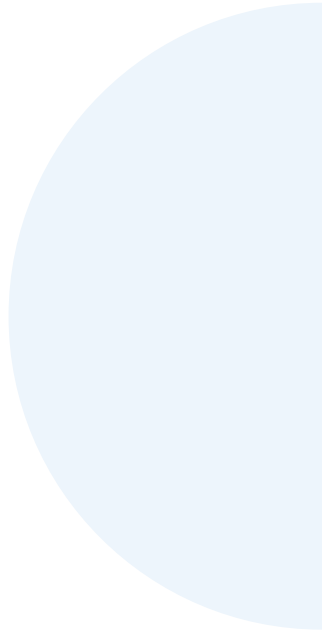
para optar al grado de

Doctor y Mención de “Doctorado Europeo”

Universidad Autónoma de Madrid

Madrid a 01 de marzo de 2011

A los míos, que ellos saben quienes son...



*“De ser incapaces de hacer las cosas solos;
de entusiasmarnos ante lo nuevo y despreciar lo antiguo;
de colocar el conocimiento antes que la sabiduría,
la ciencia antes que el arte
y la habilidad antes que el sentido común;
de tratar a los pacientes como casos;
y de considerar más importante la curación de la enfermedad
que la resistencia a la misma,*

¡¡¡¡Líbranos Señor!!!!

Sir Robert Hutchinson MD FRCP (1871-1960)

*“Más que escasez de medios, lo que hay es miseria de voluntad.
El entusiasmo y la perseverancia hacen milagros.
Desde el punto de vista del éxito, lo costoso, lo que pide tiempo,
brío y paciencia, no son los instrumentos sino desarrollar y
madurar una aptitud”*

Reglas y consejos sobre investigación biológica

3ª ed., 1913, página 144
Prof. Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)

AGRADECIMIENTOS

Cuando uno se enfrenta a la preparación de una Tesis Doctoral, siempre deja para el final escribir los agradecimientos, pero ya ha llegado el momento, lo que significa que con la ayuda de muchas personas, la Tesis está terminada.

Como siempre conviene empezar por el principio, “el principio de mis principios” y los que me dieron “principios” son mis padres. A ellos debo “estar y ser”, sin ellos, “ni estar ni ser”. Muchas veces recuerdo una frase que mi padre me dijo algún día cuando algún pequeño, pero para mí, gran problema me preocupaba, *“no te preocupes que mañana saldrá el sol, como cada día”*. Ellos estuvieron hay en los momentos malos, porque en los buenos, es fácil estar, gracias.

También mis comienzos urológicos, mi querido Servicio de Urología del Hospital Gregorio Marañón. Me enseñaron a querer esta profesión, crecí como profesional y como persona. Gracias a todos, pero especialmente a los Dres. Carlos Hernández, Gregorio Escribano, Nacho Moncada, Felipe Herranz y Fernando Verdú. Algunos de ellos despertaron mi interés por el cáncer de riñón con trombo en cava, publicando hace ya años nuestro primer trabajo juntos.

El destino quiso que completara mi formación en el extranjero, concretamente en el New York Presbyterian Hospital-Cornell University, New York (USA). Allí surgió la oportunidad de crear este consorcio, quiero agradecer la tremenda generosidad del Dres. Ash Tewari y Peter Schlegel, por permitirme desarrollarlo. Pero, en especial, quiero recordar a mi querido John Libertino, *“alma mater”* del proyecto. Para mí ha sido un verdadero honor tener la oportunidad de conocerlo, trabajar juntos y ser su amigo. Un cirujano extraordinario y un ser humano admirable. Un ejemplo de trabajo, entrega y vocación a la Urología Oncológica. Una persona que tiene la sencillez de un “verdadero maestro”.

No puedo olvidarme de mi Jefe, director de Tesis y gran amigo, Joaquín Carballido. Sin su estímulo, generosidad y ánimo, habría sido imposible acabar este trabajo, Gracias Jefe. Y como no, de todo el Servicio de Urología del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda por su apoyo y comprensión.

Muchas personas me han ayudado, pero especialmente quiero recordar a Pilar Salamanca (mi “Tate”) a quien debo gran parte de este trabajo, a Isabel Millán por su manera de ser y su inestimable ayuda en la parte estadística, este trabajo también es vuestro. Mi querida Concha Martín y todo el equipo de Archivos Españoles de Urología por su gran ayuda en la parte editorial.

Recordar la generosidad del Dr. Gaetano Ciancio, gran amigo y gran cirujano. Una de las personas referencia mundial en estos casos. Sus consejos y material gráfico han sido de mucho valor para este trabajo.

A mis pacientes, que cada día hacen que vaya feliz a trabajar, y suponen un estímulo para encontrar mejores y más eficaces soluciones y tratamientos a sus padecimientos.

Por último, a mi familia, mi compañera de viaje Marian y mi preciosa hija Alejandra. A ellas les he robado tiempo, pero a cambio me han dado cariño, tranquilidad y sosiego, un ejemplo de generosidad sin límites, Gracias Mery.

Gracias a todos, sobre todo si me olvido de alguien, los que habéis colaborado en este trabajo, por supuesto, también es vuestro.

INDICE

- Listado de abreviaturas
- Resumen / Summary

1. MARCO CONCEPTUAL ACTUAL DEL CCR

1.1. Datos epidemiológicos globales del CCR

- 1.1.1. Incidencia
- 1.1.2. Tendencia temporal
- 1.1.3. Mortalidad por CCR
- 1.1.4. Situación actual en Europa
- 1.1.5. Situación actual en España

1.2. Estado actual del Cáncer Renal (CCR)

1.2.1. Etiopatogenia

- 1.2.1.1. Tabaquismo
- 1.2.1.2. Obesidad
- 1.2.1.3. Hipertensión arterial
- 1.2.1.4. Comorbilidades
- 1.2.1.5. Factores reproductores y hormonales
- 1.2.1.6. Actividad física
- 1.2.1.7. Dieta
- 1.2.1.8. Ocupación y medio ambiente
- 1.2.1.9. Susceptibilidad genética

1.2.2. Anatomía Patológica y clasificación de las neoplasias renales

- 1.2.2.1. Carcinoma renal de células claras
- 1.2.2.2. Carcinoma renal quístico multilocular
- 1.2.2.3. Carcinoma papilar células renales
- 1.2.2.4. Carcinoma cromóforo de células renales y oncocitoma renal
- 1.2.2.5. Tumores híbridos
- 1.2.2.6. Síndrome de Birt-Hogg-Dubé
- 1.2.2.7. Carcinoma de conductores colectores de Bellini
- 1.2.2.8. Carcinoma mucinoso tubular y de células fusiformes
- 1.2.2.9. Carcinoma sarcomatoide
- 1.2.2.10. Carcinoma medular

1.2.3. Diagnóstico clínico y Estadificación

- 1.2.3.1. Evaluación clínica
- 1.2.3.2. Evaluación radiológica
- 1.2.3.3. Diagnóstico especial ante la sospecha de EVT
- Planificación quirúrgica
- 1.2.3.4. Biopsia renal

- 1.2.3.5. Clasificación y Estadificación del CCR
 - 1.2.4. Situación específica del CRR con extensión venosa
 - 1.2.4.1. Aspectos biológicos
 - 1.2.5. Clasificación según el nivel anatómico de trombo tumoral. Sistema de estadificación quirúrgica
 - 1.3. Tratamiento quirúrgico
 - 1.3.1. Técnicas quirúrgicas según el nivel anatómico de trombo tumoral
 - 1.3.1.1. Abordaje abierto
 - 1.3.1.1.1. Evolución histórica en la descripción del nivel del trombo
 - 1.3.1.1.2. Evolución histórica en la técnica quirúrgica
 - 1.3.1.1.3. Principios quirúrgicos
 - 1.3.1.1.4. Tipos de incisión
 - 1.3.1.1.5. Procedimientos de Bypass
 - 1.3.1.1.5.1. Bypass Cardiopulmonar (BCP)
 - 1.3.1.1.5.2. Bypass veno-venoso (BPVV)
 - 1.3.1.1.6. Maniobras Especiales
 - 1.3.1.1.6.1. Técnicas de Movilización Hepática y Trasplante Hepático
 - 1.3.1.1.6.2. Trombectomía por vía abdominal
 - 1.3.1.1.6.3. Resección y Reconstrucción de la VCI
 - 1.3.1.1.7. Complicaciones
 - 1.3.1.2. Abordaje laparoscópico
 - 1.3.1.3. Abordaje robótico
 - 1.3.2. Embolización preoperatoria
 - 1.3.3. Cirugía conservadora en situaciones especiales
 - 1.4. Tratamiento sistémico
 - 1.4.1. Neoadyuvancia
 - 1.4.1.1. Tratamiento Neoadyuvante en el CCR con EVT
 - 1.4.2. Adyuvancia
 - 1.4.2.1. Quimioterapia
 - 1.4.2.2. Inmunoterapia
 - 1.4.2.2.1. Monoterapia con Interferón-Alfa (IFN-alfa) y en combinación con Bevacizumab
 - 1.4.2.2.2. Interleucina-2
 - 1.4.2.3. Fármacos inhibidores de la angiogénesis
- 1.5. Factores pronósticos
 - 1.5.1. CCR no metastásico
 - 1.5.2. CCR Metastásico
- 1.6. Resultados oncológicos en CCR con EVT
 - 1.6.1. CCR no metastásico
 - 1.6.2. CCR Metastásico

- 1.7. Modelos predictivos de supervivencia y nomogramas
 - 1.7.1. Sistemas predictivos para el CCR no metastásico
 - 1.7.2. Sistemas predictivos para el CCR metastásico

2. JUSTIFICACIÓN

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

- 3.1. Hipótesis
- 3.2. Objetivos

4. MATERIAL Y MÉTODOS

- 4.1. Ámbito del estudio
- 4.2. Periodo del estudio
- 4.3. Tipo de estudio
- 4.4. Muestra estudiada
- 4.5. Variables analizadas
- 4.6. Análisis estadístico
- 4.7. Aspectos ético-legales

5. RESULTADOS

- 5.1. Análisis de la muestra
- 5.2. Características generales de la muestra
- 5.3. Mortalidad Perioperatoria (MPO)
 - 5.3.1. Estimación de la MPO
 - 5.3.2. Distribución de las variables relacionadas con la MPO
 - 5.3.3. Análisis multivariante de variables relacionadas con la MPO
 - 5.3.4. Desarrollo del modelo predictivo para cálculo de la MPO
 - 5.3.5. Validación del modelo predictivo de MPO
 - 5.3.6. Tabla para cálculo práctico de la MPO según la combinación de las diferentes variables en un escenario clínico concreto
- 5.4. Análisis de supervivencia global (SG)
 - 5.4.1. Cálculo de SG
 - 5.4.2. Análisis de factores pronósticos de SG
 - 5.4.2.1. Curva de supervivencia en función de edad
 - 5.4.2.2. Curva de supervivencia en función del tamaño tumoral
 - 5.4.2.3. Curva de supervivencia en función de nivel de trombo tumoral
 - 5.4.2.4. Curva de supervivencia en función del grado Fuhrman

- 5.4.2.5. Curva de supervivencia en función de la existencia de metástasis en el momento de la cirugía (M0 vs. M1)
- 5.4.2.6. Curva de supervivencia en función de la invasión de la grasa perirrenal
- 5.4.2.7. Curva de supervivencia en función de la invasión ganglionar
- 5.4.3. Desarrollo del modelo predictivo para el cálculo de la SG
- 5.4.4. Validación del modelo predictivo de la SG
- 5.4.5. Tabla para cálculo práctico de la SG según la combinación de las diferentes variables en un escenario clínico concreto

6. DISCUSIÓN

- 6.1. Características de la población del estudio (grupos control y validación)
- 6.2. Mortalidad perioperatoria (MPO). Factores pronósticos del modelo
 - 6.2.1. Impacto del modelo predictivo en el cálculo de la mortalidad perioperatoria (MPO). Implicaciones clínicas
- 6.3. Factores pronósticos de supervivencia global en nuestro modelo predictivo
 - 6.3.1. Tamaño tumoral y grado de Fuhrman
 - 6.3.2. Afectación ganglionar (N1) o metastásica (M1)
 - 6.3.3. Impacto del nivel anatómico del trombo tumoral
 - 6.3.4. Infiltración de la grasa
- 6.4. Impacto del modelo predictivo en el cálculo de la supervivencia. Implicaciones clínicas
- 6.5. Limitaciones del estudio
 - 6.5.1. Sesgos de selección
 - 6.5.2. Sesgos de información
 - 6.5.3. Sesgos de confusión

7. APORTACIONES MÁS RELEVANTES / MOST RELEVANT CONTRIBUTIONS

8. CONCLUSIONES / CONCLUSIONS

ABREVIATURAS

- 5-FU: 5-Fluorouracilo
- ADN: Acido desoxiribunucleico
- AMACR: Alfa-metilacil-CoA racemasa
- BCP: Bypass cardiopulmonar
- BHD: Síndrome de Birt-Hogg-Dubé
- BPDE: Benzo-alfa-pireno-diol epóxido
- BPVV: Bypass veno-venoso
- CAIX: Anhidrasa carbónica IX
- CCR: Carcinoma renal
- CCRc: Carcinoma renal de células claras
- CCRcr: Carcinoma renal cromóforo
- CCRm: Carcinoma renal metastásico
- CCRp: Carcinoma renal tipo papilar
- CEA: Antígeno carcínogeno embrionario
- CEC: Circulación extracorpórea
- CGH: Hibridación genómica comparativa
- CRQM: Carcinoma renal quístico multilocular
- CUT: Carcinoma urotelial
- DHCA: Hipotermia profunda y parada cardiocirculatoria
- DM: Diabetes Mellitus
- ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status
- EMA: Antígeno membrana epitelial
- EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ERC: Enfermedad renal crónica
- ERQA: Enfermedad renal quística adquirida
- ES: Error Standard
- EVT: Extensión venosa tumoral
- FHIT: Tríada de histidina frágil
- FISH: Hibridación in situ
- FLCN: Gen de la Foliculina
- GFR: Índice de filtrado glomerular
- HIF: Factor inducible por hipoxia
- HMWCK: Citoqueratina de alto peso molecular 34BE12
- HOCT: Tumores híbridos oncocíticos/cromóforos
- HTA Hipertensión arterial
- IAM: Infarto agudo de miocardio
- IARC: International Agency for Research on Cancer
- IFN-alfa: Interferon-alfa
- IGP: Invasión grasa perirrenal
- IHC: Inmunohistoquímica

- IL-2: Interleucina-2
- IMC: Índice de masa corporal
- Índice IP: Índice pronóstico
- IRC: Insuficiencia renal crónica
- ITK: Inhibidores de la tirosina-quinasa
- LDH: Lactato deshidrogenasa
- LOH: Análisis de la pérdida de heterocigosidad
- MPO: Mortalidad perioperatoria
- MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
- mTOR: Diana de rapamicina en mamíferos
- NNK: Nitrosamina cetona
- nnKoac: N-nitrosamina
- NP: Nefrectomía parcial
- NR: Nefrectomía radical
- NRL: Nefrectomía radical laparoscópica
- NTA: Necrosis tubular aguda
- OC: Oncocitoma renal
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas
- PET: Tomografía por emisión de positrones
- PTEN: Homólogo de fosfatasa y tensina borrado en el cromosoma 10
- RMN: Resonancia magnética nuclear
- RR: Riesgo Relativo
- SCE: Supervivencia cáncer-específica
- SEE: Sin evidencia enfermedad
- SG: Supervivencia global
- SLP: Supervivencia libre de progresión
- SSIGN: Estadío, tamaño tumoral, grado de Fuhrman y necrosis tumoral
- SV: Supervivencia
- SWOG: Southwest Oncology Group
- TAC: Tomografía computarizada
- TCE: Tricloroetileno
- TEP: Tromboembolismo pulmonar
- TNM: Tumor, Node, Metástasis
- TSH: Hormona estimulante de la tiroides
- UH: Unidades Hounsfield
- UCLA: Universidad de California Los Ángeles
- UICC / AJCC: Unión Internacional contra el Cáncer/American Joint Cancer Committee
- UISS: UCLA Integrated Staging System
- VCI: Vena cava inferior
- VEGF: Factor de crecimiento endotelio vascular-dependiente
- VHL: Von-Hippel Lindau
- VR: Vena renal
- VSH: Venas suprahepáticas

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El tumor renal con extensión venosa es una entidad clínica poco frecuente, que afecta del 4-10% del total de paciente con carcinoma renal. La presencia de trombo tumoral posee importantes consideraciones pronósticas y condiciona la elección de la técnica quirúrgica, además de constituir, en si misma un factor pronóstico. Los modelos predictivos disponibles en carcinoma renal se refieren a la estimación de la probabilidad de supervivencia tras la cirugía y no contemplan la extensión venosa, como variable de análisis. En los pacientes con carcinoma renal y compromiso trombótico, se reconoce una elevación del riesgo quirúrgico, pero no es posible conocer su riesgo de mortalidad perioperatoria (primeros 30 días tras la cirugía) en función de variables conocidas y disponibles antes de la cirugía (edad, sexo, tamaño tumoral y nivel de trombo). Asimismo, la eventual predicción de supervivencia posterior a la cirugía resultaría de utilidad para seleccionar pacientes en función del riesgo e indicar tratamientos adyuvantes.

OBJETIVOS

1. Determinar factores pronósticos relacionados con la mortalidad perioperatoria y global en pacientes con carcinoma renal tratados mediante nefrectomía radical y trombectomía.
2. Crear un modelo predictivo de mortalidad perioperatoria y global basado en variables preoperatorias y patológicas.
3. Establecer la validación externa de ambos modelos predictivos para estimar su fiabilidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ámbito, tipo, variables y periodo del estudio: El estudio incluye una cohorte retrospectiva de 1215 pacientes incluidos en la base de datos del "*International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCCVTC)*" integrado por 11 instituciones de Europa y Estados Unidos de América sometidos a "nefrectomía radical mas trombectomía", y bajo un mismo diagnóstico "Neoplasia renal con extensión venosa (trombo)" en el periodo Enero 1972 a Diciembre de 2006. Cada Institución fue responsable de la revisión de datos clínicos, patológicos, intraoperatorios y de seguimiento en un formato común. Los criterios de exclusión de pacientes fueron: ausencia de información relevante respecto al nivel anatómico del trombo tumoral o a la información anatomopatológica básica, resección quirúrgica macroscópicamente incompleta (del tumor o del trombo) y ausencia o pérdida de seguimiento. Una vez excluidos los casos mencionados, en total 129 (10,6%) la base de datos fue cerrada para su posterior análisis e interpretación estadística. La muestra global fue dividida en dos grupos, para de esta forma, poder realizar el modelo predictivo sobre uno de ellos (Grupo Control) y la validación externa sobre el otro (Grupo Validación). Este procedimiento metodológico posibilita, aunque se pierden algunos pacientes para el análisis global, reducir el sesgo y mejorar la capacidad de predicción y reproducibilidad del modelo.

- Grupo objeto de estudio (Control): Incluye datos de 10 instituciones a saber, HUPHM, HUGM, FP, OMD, UH, LC, JMH, MSKCC, WSU, UCD
- Grupo objeto de validación externa (Validación): Incluye los datos del Ospedale San Raffaele (OSR), elegido aleatoriamente.

Variables analizadas: Las variables analizadas se incluían en una hoja común de recogida de datos. Se incluyen todas ellas en el Anexo II.

Análisis Estadístico: Para la comparación de los valores de la edad y tamaño del tumor se utilizó el test t de Student. Las tablas contienen las medianas y los valores extremos de los datos. En la

comparación de porcentajes se aplicó la prueba χ^2 normal y corregida por continuidad. Se realizó un análisis de regresión múltiple mediante el modelo de regresión logística para medir la influencia simultánea e independiente de los factores de riesgo en la mortalidad de los pacientes a 30 días. Se calculó en un análisis univariante el RR (riesgo relativo) de muerte en la presencia o ausencia de distintas variables de riesgo así como los intervalos de confianza (IC del 95%). Para la estimación de la probabilidad de supervivencia global se ha utilizado el método del producto límite de Kaplan-Meier. Posteriormente se realizó la prueba del rango logarítmico (log-rank). Las variables que mostraron diferencias significativas en el análisis univariante se analizaron mediante el método de análisis de factores múltiples de Cox. En los modelos predictivos la validación tiene dos componentes, calibración y discriminación. La calibración fue calculada utilizando los estadísticos propuestos por Lemeshow y Hosmer y la discriminación calculando el área bajo la curva ROC. Las probabilidades individuales de mortalidad (índice IP) obtenidas para los dos modelos fueron ordenadas según valores creciente y agrupadas en estratos (en este estudio se adoptaron 10 estratos) con un número similar de pacientes en cada uno, para valorar la bondad del ajuste. Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación $p < 0,05$ en contraste bilateral. El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS v14.0.

RESULTADOS

De los 1215 pacientes, se analizan un total de 1086 sujetos válidos que cumplieron todos los criterios de inclusión. Con este grupo se realizaron tres tipos de análisis

1. Análisis descriptivo de la muestra. Características Generales y de cada uno de los grupos.
2. Análisis de variables pronósticas preoperatorias, cálculo modelo predictivo y validación para la estimación de la mortalidad perioperatoria (MPO).
3. Análisis de variables pronósticas pre y postoperatorias, cálculo del modelo predictivo y validación para la estimación de la mortalidad global.

Mortalidad perioperatoria: Las cifras de mortalidad perioperatoria fueron del 4.7%. Los resultados muestran que la mortalidad perioperatoria (MPO) se asocia a la edad (mayores de 51 años y especialmente mayores de 75 con un riesgo relativo de más de 6 veces), sexo masculino y al nivel de trombo III (uso de CEC), (con un riesgo relativo de 11 veces). El resto de las variables (tamaño tumoral y existencia de metástasis en el momento de la cirugía) no resultaron ser significativas.

El modelo de regresión logística permite tener en cuenta el efecto de varias variables en la probabilidad de muerte a 30 días tras la cirugía. Dicha probabilidad puede ser estimada mediante la siguiente fórmula matemática de predicción:

$$Z = -5,02 + (0,856 \text{ (hombre)}) + (0,358 \text{ (nivel I)}) + 0,276 \text{ (nivel II)} + 2,42 \text{ (nivel III)} + (1,0 \text{ (edad 51-74a)}) + 1,89 \text{ (edad >75a)}$$

La probabilidad de muerte de un paciente a 30 días (MPO) de la cirugía será:

$\exp(z) / 1 + \exp(z)$. El modelo presenta una capacidad predictiva del 77,9% (área bajo la curva). $C=0,779$ (IC95% 0,708 – 0,850) $p < 0,001$

Supervivencia global

Una vez excluidos 74 pacientes por pérdida de seguimiento, se realizó el análisis sobre un total de 1045 pacientes. La media de seguimiento de la cohorte global fue 2,1 años. De los pacientes vivos en el momento de la revisión, su media de seguimiento fue mayor, 4 años y medio. Con respecto

a los grupos control y validación, las mediana de seguimiento fueron de 2,1 (0.01-24,2) y 1,6 años /0.01-24,2) respectivamente. La supervivencia global a 1, 5 y 10 años fue de 71,4%, 37,3% y 19,5% respectivamente. No existen diferencias significativas entre la serie control y validación con la serie global, y, por tanto son comparables.

Tanto los análisis univariante como multivariante demuestran que la edad (mayores de 75 años) ($p=0,003$), el tamaño tumoral mayor de 7 cm ($p=0,06$), el grado de Fuhrman ($p=0,008$), la invasión ganglionar ($p<0,001$), la existencia de metástasis ($p<0,001$), la invasión de grasa ($p=0,037$) y el nivel de trombo tumoral ($p=0,077$) tienen impacto en la supervivencia global en nuestra serie de pacientes. Cabe destacar que la existencia de metástasis (HR 2,15) y la invasión ganglionar (HR 1,90) seguidos por la invasión de grasa (HR 1,32) y el grado de Fuhrman III (HR 1,80) fueron los factores más importantes para la predicción de la supervivencia.

El desarrollo del modelo predictivo para el cálculo de la supervivencia global se realiza mediante el calculo del índice pronóstico y razón de riesgos. Dicha probabilidad puede ser estimada mediante la siguiente formula matemática:

$$IP_{medio} = 0,283 \text{ N TR}(1) + 0,406 \text{ N TR}(2) + 0,488 \text{ N TR}(3) + 0,765 \text{ Metástasis} + 0,281 \text{ Inv_Grasa} + 0,162 \text{ Ed } 51-74 + 0,582 \text{ Ed } >75 + 0,021 \text{ Tamaño } 4-7 + 0,331 \text{ Tamaño } >7 + 0,645 \text{ N+} + 0,252 \text{ GF } 3 + 0,373 \text{ GF } 4 = 0,974$$

El capacidad predictiva resultó ser $C=0,67$ 67% (0,61-0,74) $p<0,001$ en la serie control y del 0,76 76% (0,65-0,86) $p<0,001$ en la serie validación.

CONCLUSIONES

La realización del presente trabajo de investigación clínica y el análisis crítico de sus resultados permite formular las siguientes conclusiones a nuestros objetivos planteados:

1. Las principales variables preoperatorias que tienen impacto en la MPO son el sexo, la edad y el nivel anatómico del trombo tumoral.
2. Los factores pronósticos mas importantes de SG han resultado ser la edad, el nivel anatómico del trombo tumoral, la invasión de grasa perirrenal, el tamaño tumoral, la existencia de metástasis, el grado nuclear de Fuhrman y la invasión ganglionar.
3. El desarrollo del modelo predictivo para el cálculo de la MPO utilizando tres variables preoperatorias conocidas (sexo, edad y nivel de trombo tumoral) permite estimar con una fiabilidad del 77,9% el riesgo individual de fallecer en los primeros 30 días tras la cirugía.
4. Conociendo diferentes variables pre y postoperatorias y utilizando nuestro modelo predictivo electrónico para el cálculo de la supervivencia, es posible estimarla de forma individualizada y con una con una fiabilidad del 67% a los 1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 años.
5. La validación externa de ambos modelos predictivos arroja una fiabilidad de predicción del 79,6% para el modelo de MPO y del 76% para el modelo de supervivencia global.

SUMMARY

INTRODUCTION

Renal cell carcinoma (RCC) with venous extension is a rare condition, affecting 4-10% of all patients with renal cell carcinoma. The presence of tumor thrombus has important prognostic considerations and influences the choice of surgical technique, besides to constitute, by itself, a prognostic factor. Predictive models available in RCC refers to estimation of the probability of survival after surgery and do not consider venous extension, as a variable of analysis. In patients with renal cell carcinoma and thrombotic commitment, there is an elevated surgical risk, but it is not possible to know their risk of perioperative mortality (POM) (first 30 days after surgery) depending on variables known and available before surgery (age, sex, tumor size and level of thrombus). Also, any prediction of overall survival (OS) after surgery would be helpful in selecting patients according to risk and to indicate adjuvant therapy.

OBJECTIVES

1. To determine prognostic factors associated with POM and overall in patients with renal carcinoma managed with radical nephrectomy and thrombectomy.
2. Create a predictive model of OS based on preoperative and pathological variables.
3. To set the external validation of both predictive models to estimate its reliability.

MATERIAL AND METHODS

Aim, variables and time period of the study: The study includes a retrospective cohort of 1215 patients included in the database of the "*International Renal-Cell Carcinoma Venous Thrombus Consortium (IRCCVTC)*" formed by 11 institutions in Europe and USA that underwent "radical nephrectomy plus thrombectomy", and under the same diagnosis "renal neoplasia with venous extension (thrombus)", during the period January 1972 to December 2006. Each institution was responsible for the review of clinical, pathological, intraoperative, and follow up data in a common format. The exclusion criteria for patients were: absence of relevant information regarding anatomical level of tumor thrombus or basic pathological information, macroscopically incomplete resection (tumor or thrombus) and absence or loss of follow-up. After excluding the referred cases 129(10.6%) in total, the database was closed for analysis and statistical interpretation. The overall sample was divided into two groups, thus, to make the predictive model on one of them (Control Group) and external validation on the other (Validation Group). This methodological approach allows reducing bias and improving the predictability and reproducibility of the model, even if data from some patients is missed for global analysis.

- Target group (Control): Includes data from 10 institutions namely HUPHM, HUGM, FP, OMD, UH, LC, JMH, MSKCC, WSU, UCD
- Group subject to external validation (Validation): Includes data from Ospedale San Raffaele (OSR), chosen randomly.

Analyzed Variables: The variables analyzed were included in a common data collection sheet. All of them are included in Annex II.

Statistical Analysis: Student t test was used for the comparison of the values of age and tumor size. The tables contain median and extreme values of data. In the comparison of percentages normal and corrected χ^2 test was applied for continuity. We performed a multiple regression analysis using the logistic regression model to measure the simultaneous and independent risk factors in

patient mortality at 30 days. Relative risk (RR) of death was calculated in a univariate analysis in the presence or absence of various risk variables and also confidence intervals (CI 95%). The product-limit method of Kaplan-Meier was utilized to estimate the probability of overall survival. Log-rank test (log-rank) was performed subsequently. The variables that showed significant differences in the univariate analysis were analyzed by the method of Cox multiple factor analysis. Validation has two components in predictive models: calibration and discrimination. The calibration was calculated using the statistics proposed by Lemeshow and Hosmer and discrimination by calculating the area under the ROC curve. The individual probabilities of mortality (IP Index) obtained for the two models were sorted by increasing values and grouped into levels (in this study 10 levels were taken) with a similar number of patients in each, to evaluate the goodness of fit. Significance value of $p < 0.05$ two-sided was accepted for all tests. The data analysis was performed using SPSS V14.0.

RESULTS

Of the 1,215 patients, a total of 1,086 valid patients, who met all inclusion criteria, were analyzed. With this group three types of analysis were performed

1. Descriptive analysis of the sample. General features and characteristics of each group.
2. Analysis of preoperative prognostic variables, calculation of predictive model and validation to estimate perioperative mortality (POM).
3. Analysis of preoperative and postoperative prognostic variables, calculation of predictive model and validation to estimate overall mortality.

Perioperative mortality (POM): The perioperative mortality rates were of 4.7%. The results show that perioperative mortality (POM) is associated with age (over 51 years and especially over 75 with more than 6 times relative risk), male gender and level III thrombus (Cardiopulmonary by-pass use) (with 11 times relative risk) The remaining variables (tumor size and metastasis at the time of surgery) were not significant.

The logistic regression model allows taking into account the effect of various variables in the probability of mortality 30 days after surgery. This probability can be estimated through the following prediction mathematical formula:

$$Z = -5.02 + (0.856 \text{ (male)}) + (0.358 \text{ (level I)}) + 0.276 \text{ (level II)} + 2.42 \text{ (level III)} + (1.0 \text{ (age 51-74y)}) + 1.89 \text{ (age >75y)}$$

The probability of patient death at 30 days (POM) after surgery will be:

$\exp(z) / 1 + \exp(z)$. The model has a predictive ability of 77.9% (AUC). $C = 0.779$ (95% CI 0.708 to 0.850) $p < 0.001$.

Overall survival

After excluding 74 patients for loss of follow-up, the analysis was performed on a total of 1,045 patients. The mean follow up of the global cohort was 2.1 years. The median follow-up was higher, 4 years and a half, of alive patients at the time of review. With regard to control and validation groups, the median follow-up were 2.1 (0.01 to 24.2) and 1.6 years / 0.01 to 24.2) respectively. Overall survival at 1, 5 and 10 years was 71.4%, 37.3% and 19.5% respectively. No significant differences between control and validation series with the global series, and thus are comparable.

Both univariate and multivariate analysis showed that in our series of patients age (older than 75 years) ($p = 0.003$), tumor size greater than 7 cm ($p = 0.06$), Fuhrman grade ($p = 0.008$), lymph node invasion ($p < 0.001$), metastasis ($p < 0.001$), invasion of fat ($p = 0.037$) and tumor thrombus level ($p = 0.077$) have an impact on overall survival. It is worth mentioning that the presence of metastasis (HR 2.15) and lymph node invasion (HR 1.90) followed by fat invasion (HR 1.32) and Fuhrman grade III (HR 1.80) were the most important factors for predicting survival.

The development of predictive model for the calculation of overall survival was performed by calculating the prognostic index and risk ratio. This probability can be estimated using the following mathematical formula:

$$\text{Average IP} = 0.283 \text{ N TR}(1) + 0.406 \text{ N TR}(2) + 0.488 \text{ N TR}(3) + 0.765 \text{ Metastasis} + 0.281 \text{ Fat Invasion} + 0.162 \text{ Age } 51-74 + 0.582 \text{ Age } >75 + 0.021 \text{ Size } 4-7 + 0.331 \text{ Size } >7 + 0.645 \text{ N+} + 0.252 \text{ GF } 3 + 0.373 \text{ GF } 4 = 0.974$$

The predictive ability was found to be $C = 0.67$, 67% (0.61 to 0.74) $p < 0.001$ in the control series and 0.76, 76% (0.65 to 0.86) $p < 0.001$ in the validation series.

CONCLUSIONS

The performance of this clinical research and the critical analysis of its results allow formulating the following conclusions to our stated objectives:

1. The main clinical variables that impact on the POM (Perioperative Mortality) are gender, age and anatomical level of tumor thrombus.
2. The most important prognostic factors of OS (Overall survival) have proved to be age, anatomical level of tumor thrombus, perirenal fat invasion, tumor size, the presence of metastasis, Fuhrman nuclear grade and lymph node invasion.
3. The development of predictive model for the calculation of POM using three for known preoperative variables (sex, age and level of tumor thrombus) allows estimating with a reliability of 77.9% the individual risk of dying within 30 days after surgery.
4. Knowing different pre and post operatories variables and using our predictive model to calculate electronic survival, it is possible to estimate it on an individual basis and with an accuracy of 67% at 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 and 10 years.
5. External validation of both predictive models yields a reliability prediction of 79.6% for the POM model and 76% for overall survival model.

1. MARCO CONCEPTUAL DEL CCR

1.1. Datos Epidemiológicos globales del Cáncer Renal

1.1.1. Incidencia

La incidencia de CCR varía sustancialmente en todo el mundo (Tabla 1).¹ Los índices son generalmente altos en Europa y en Norteamérica y bajos en Asia y Sudamérica, y también varían según el país. En toda Europa, la incidencia en hombres varía en más de cinco veces, de 2,9 por 100.000 habitantes/año en Serbia a 15,2 por cada 100.000 habitante-año en la República Checa. Incluso dentro de un país, los índices pueden variar según las regiones, por ejemplo, en Italia, el rango de CCR varía desde 3,6 por 100.000 habitantes/año en Salerno (Sur) a 9,0 por 100.000 habitantes/año en la red de vigilancia del Cáncer del Noreste. La incidencia del CCR entre las mujeres también varía geográficamente, pero los índices son aproximadamente la mitad que los varones en todas las regiones.

En Estados Unidos, la incidencia de CCR difiere entre las poblaciones según la raza (Fig 1a y 1b).¹ Los índices son más bajos entre las poblaciones de ascendencia asiática o de las islas del Pacífico, lo que refleja la incidencia en sus países de origen. Los índices de CCR entre los hispanos blancos en Estados Unidos son, sin embargo, mucho más altos a los observados en América Latina, lo que sugiere que la exposición ambiental podría tener un papel en la desarrollo de la enfermedad.

1.2.2. Tendencias Temporales

Los datos que permiten la evaluación separada de las tendencias internacionales del CCR son limitados, ya que hasta hace poco la mayoría de los registros no conservaban datos específicos de tipo histológico.^{2,3} Sobre la base de la experiencia en Estados Unidos, los datos histológicos son necesarios para clasificar con precisión el CCR, como CCR o carcinoma urotelial (CUT).⁴ Si sólo se utilizan los códigos de localización anatómica, hasta el 17% de los casos de CUT de los que se informó al registro SEER se clasificarían como cáncer del parénquima renal (CCR) si no especifica lo contrario, y no como cáncer urotelial de pelvis renal (CUT).

En general, la incidencia total de CCR se elevó desde la década de los años 70 hasta mediados de la década de los 90, cuando se estabilizó o disminuyó en muchos registros. Este patrón es particularmente evidente en toda Europa, como lo demuestran los registros seleccionados.^{1,5} Se muestra también la estabilización de la incidencia de CCR en los registros de otras regiones, incluyendo Norte América (Canadá: Alberta, Columbia Británica; USA: SEER varones blancos y negros), Oceanía (Nueva Zelanda, Australia: mujeres de Nueva Gales del Sur), y Asia (China: Hong Kong; Singapur: varones chinos, Japón: mujeres de Hiroshima).^{1,5} Esta disminución en la incidencia parece haber comenzado antes en algunos países, como Canadá, Suecia, y Hong Kong. Esta nivelación es coherente con los patrones publicados en otros países de Europa, tales como Finlandia, Dinamarca y Eslovenia.³ En Estados Unidos, la incidencia total de casos de CCR diagnosticados entre 1978 y 2002 (Figura 1a), y específicamente de CCR diagnosticados entre 1977 y 2006 (Figura 1a), ha aumentado de forma constante en el tiempo, con mayor y más rápido aumento entre la población negra que entre la población blanca. Sin embargo, los índices de CUT en Estados Unidos, se han estabilizado o incluso disminuido. Los limitados informes de los registros de cáncer que proporcionan los datos de incidencia a largo plazo entre el CCR por separado y el CUT,^{6,7} apoyan los datos del SEER en Estados Unidos. Las tasas de incidencia del CCR en el estado de Connecticut (que tiene el registro de cáncer más antiguo de Estados Unidos) aumentaron de forma constante entre 1935 y 1989, mientras que los índices de CUT también aumentaron hasta la década de los 1970, cuando se estabilizaron.⁶ Un informe reciente de Dinamarca mostró que la incidencia de tumores renales (incluyendo el de pelvis renal-CUT) aumentó entre 1944 y 1973, y después se estabilizó. En

Tabla 1: Incidencia Internacional del CCR – 1998/2002

Población	CCR* Hombre	CCR* Mujer	Ratio Hombre:Mujer
<i>América del Norte</i>			
USA, Seer 14: Islas Asia/Pacífico	4,7	2,2	2,1
Canadá, Columbia Británica	6,5	3,2	2,0
Canadá, Alberta	9,1	5,1	1,8
USA, Seer 14: Hispanos	9,7	5,2	1,9
USA, Seer 14: Hispanos no blancos	10,0	4,8	2,1
USA, Seer 14: Negros	11,5	5,7	2,0
<i>Asia</i>			
Corea, Corea del Sur	2,8	1,2	2,3
China, Hong Kong	2,9	1,5	1,9
Singapur, población china	3,8	1,8	2,1
Japón, Hiroshima §	5,8	1,7	3,4
<i>Europa</i>			
Serbia	2,9	1,5	1,9
Italia, Salerno	3,6	1,6	2,3
Croacia	3,9	1,7	2,3
España, Zaragoza	4,7	2,3	2,0
Suecia	6,0	3,6	1,7
Países Bajos, Eindhoven	6,0	3,3	1,8
Reino Unido, Norte de Inglaterra	6,6	3,4	1,9
Italia, Red Noreste	9,0	3,9	2,3
República Eslovaquia	9,1	4,4	2,1
Alemania, Munich	9,7	4,4	2,2
República Checa	15,3	7,2	2,1
<i>Oceanía</i>			
Nueva Zelanda	6,5	3,4	1,9
Australia, Nuevo Gales del Sur	9,0	4,3	2,1
<i>Latinoamérica</i>			
Costa Rica	2,5	1,4	1,8
Brasil, Sao Paulo	4,2	1,9	2,2

Las tasas de incidencia por 100.000 personas/año, estandarizadas por edad de la población mundial, según el subtipo de cáncer y sexo (1998-2002), solamente casos microscópicamente verificados. Se seleccionaron los registros de cáncer si era posible notificación según la legislación u orden administrativa, > 70% de los casos había confirmación anatomopatológica, y una relativamente baja proporción de casos tratados fuera del área de registro o no residentes tratados dentro del área de registro. * Incluye todos los adenocarcinomas renales, con base en la clasificación de la IARC. § Año de diagnóstico 1996-2000. Extraído de la incidencia del cáncer en los cinco continentes, Volumen ix4 abreviaturas: IARC, Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer; SEER 14, Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales de 14 registros: los 7 estados de Connecticut, Iowa, Nuevo México, Utah, Kentucky, Nueva Jersey, y Louisiana, y las 7 zonas del Gran San Francisco (San Francisco, Oakland y San José de Monterey, California), Los Ángeles (California), Gran California (California, excluyendo SF / SJM / LA), Detroit (Michigan), Seattle-Puget Sound (Washington), y Atlanta, más Georgia rural (Georgia).

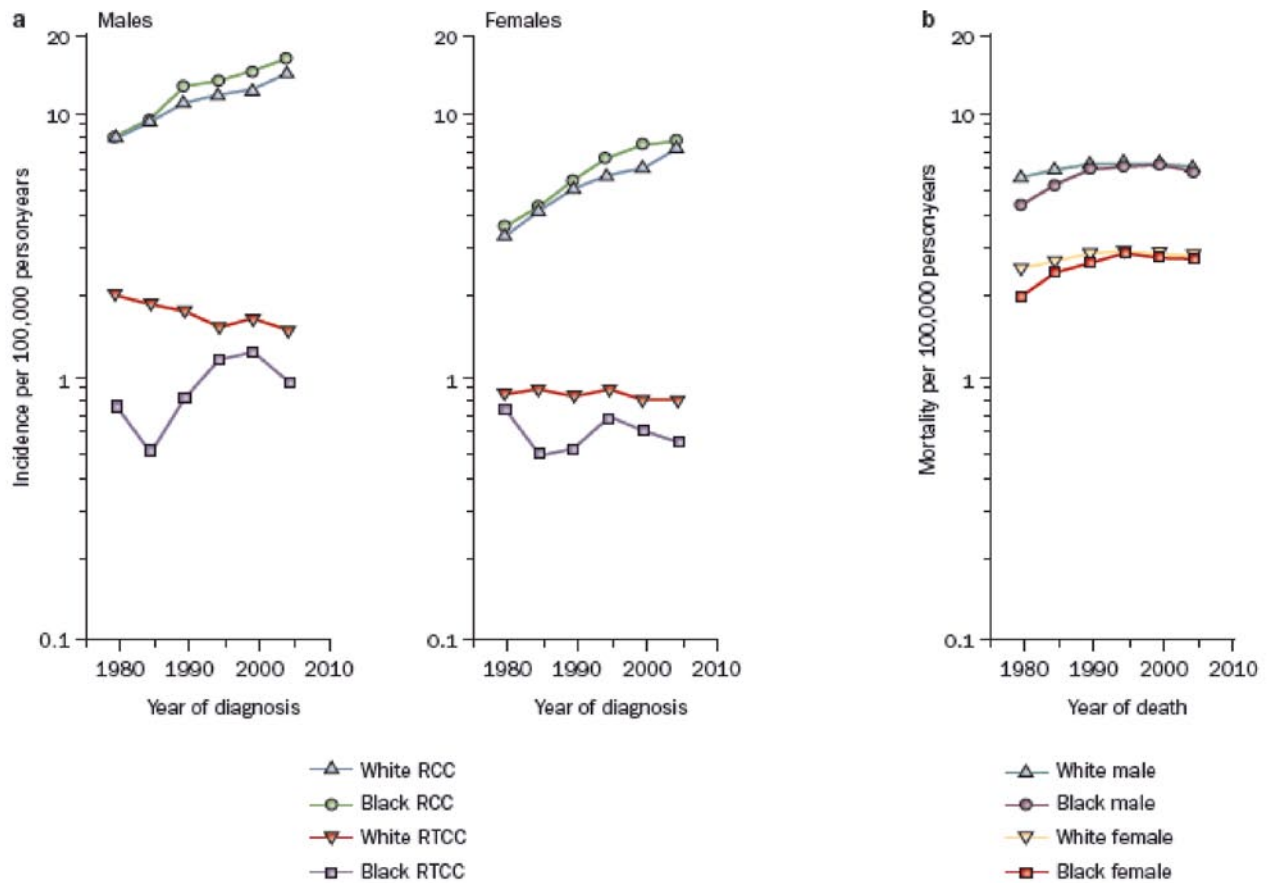


Figura 1: Incidencia de CCR en USA de 1977-1981 a 2002-2006

1a: Incidencia según tipo histológico

1b: Mortalidad global por CCR

comparación con la incidencia global de CCR, el incremento en los tumores de pelvis renal (CUT) y uréter fueron más importantes entre 1944 y 1988, tras lo cual comenzaron a descender.⁷ Sin embargo este informe no utilizó la histología para clasificar el subtipo de CCR, lo que podría llevar a una subestimación de la incidencia de CUT.

En la práctica actual, los casos de CCR se diagnostican más temprano, y de forma similar se ha producido una migración hacia el diagnóstico de las lesiones con tamaños menores y estadios localizados.⁸ Se han documentado también diagnósticos incidentales de tumores pequeños y se atribuyen al uso generalizado de procedimientos de imagen abdominales, en la mayoría de los casos probablemente para diagnosticar otros trastornos abdominales.⁹ Las tendencias en relación a los estadios en el momento del diagnóstico en la incidencia del CCR en Estados Unidos apoyan la observación que el CCR se diagnostica en una fase más temprana. (Figura 2).¹⁰ Cuando se examina el tamaño del tumor, el aumento de la incidencia de los tumores < 2.0 cm superó con creces el de los tumores de mayor tamaño.¹¹ Sin embargo, también se observaron aumentos más modestos en la incidencia, en los tumores de mayor tamaño, mientras que se redujo de nuevo la incidencia de tumores de tamaño indeterminado, probablemente debido al mejor estudio diagnóstico y documentación del tamaño tumoral.

El diagnóstico de CCR en una etapa cada vez más temprana y pequeño tamaño podría haber contribuido a la estabilización de los últimos índices de mortalidad de CCR en Estados Unidos (Figura 1b)¹² y muchos países de Europa.³ Sin embargo, los datos del registro SEER de Estados Unidos, muestran que la supervivencia (SV) de los pacientes con CCR a través de todos los estadios de la

enfermedad ha mejorado con el tiempo, lo que sugiere una mejora general en la detección temprana y en el tratamiento de estos pacientes.¹¹

1.2.3 Mortalidad por CCR

Las tendencias de mortalidad por CCR siguen el aumento de los índices de incidencia en los países del mundo occidental hasta hace muy poco, aunque los datos más recientes sugieren que las tasas de mortalidad se han estabilizado.¹³ Dichas tasas en los Estados Unidos se han incrementado de 1.5/100.000 en 1983 a 6.5/100.000 en 2002.¹⁴ Sin embargo, la supervivencia cáncer-específica (SCE) a 5 años ha mejorado con el tiempo para los pacientes con CCR del 56.4 (diagnosticados en 1983-1987) al 68.9%(diagnosticado en el período 1998-2002), presumiblemente debido a la mayor proporción de tumores de pequeño tamaño con un pronóstico generalmente mejor.¹⁴ En Europa, las tasas de mortalidad global por CCR aumentaron hasta los últimos años de la década de los 80 y principios de los 90 y a partir de entonces los índices se han estabilizado o han disminuido en la mayoría de los países.^{3,13} En la Unión Europea, las tasas de mortalidad por CCR se redujeron de un máximo de 4.8/100.000 en el período 1990-1994 a 4.1/100.000 en 2000-2004 en varones, y se redujo de 2.1 a 1.8/100.000 en las mujeres.³

Se ha observado aumento de las tasas en algunos de los países de la Europa del Este. La tendencia favorable en la mortalidad no puede ser completamente explicada por las mejoras en el diagnóstico y tratamiento.³

1.2.4. Situación actual en Europa

En Europa, la mortalidad por CCR ha aumentado claramente hasta la década de los 90 durante el siglo XX. En la Unión Europea, la mortalidad por CCR alcanzó su máximo a principios de los 90, con una incidencia de 4.8 casos por 100.000 en varones y 2.1 en mujeres. A partir de los primeros

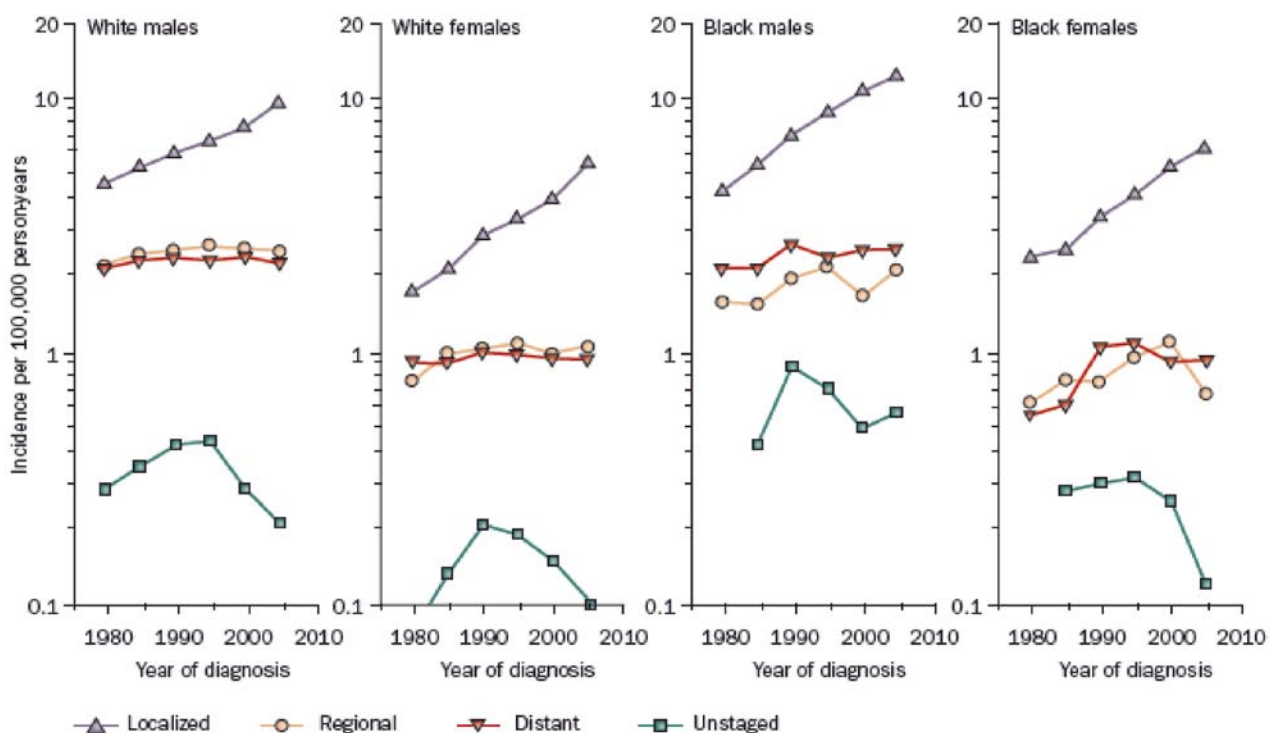


Figura 2: Incidencia en USA según datos SEER de 1977-1981 a 2002-2006, según raza, sexo y estadio en el momento del diagnóstico

años de esa década, la mortalidad comienza a disminuir en países como Francia, Italia y Holanda. Se observa un mayor descenso en varones de mediana edad y en países de Europa occidental. Las tasas de mortalidad se mantienen elevadas en los países de Europa del Este. En Europa del Sur la tendencia es a la estabilización hasta el inicio de siglo y un descenso posterior hasta el año 2004. En general, se recoge también un leve descenso en la incidencia en Europa, si bien éste es desigual. También se ha observado un descenso en la incidencia de CCR en los países del norte de Europa, excluyendo Gran Bretaña, y un aumento en los países del este de Europa.³ Las diferencias en incidencia son marcadas, Suecia presentó una incidencia en varones en el periodo de 2000-2004 de 10.58 por 100.000 hombres, frente a la de la República Checa de 21.66 por 100.000. Las mayores tasas de mortalidad provienen igualmente de los países del este, con la República Checa a la cabeza, que alcanza el 14.1 para el periodo 2000-2004.

1.2.5. Situación actual en España

Durante las últimas décadas del siglo XX, la incidencia de CCR se incrementó un 2.9% por año en hombres y un 1.4% en mujeres, alcanzando una incidencia en varones de 4.8-11.3 casos por 100.000 y en mujeres de 2.3-4.1.¹⁵ En España fallecieron por CCR 1.208 varones y 600 mujeres en 2004, lo que corresponde al 1.7% de todos los fallecimientos por cáncer.¹⁶

En nuestro país se observa una distribución claramente diferenciada de la incidencia de CCR,¹⁷ con una mayor incidencia en la zona del País Vasco y Cantabria y una menor incidencia en el sur. De forma aislada se observa también una mayor incidencia en Extremadura y el área de la provincia de Salamanca.¹⁷ En la zona del cantábrico la distribución por sexos es similar. Sin embargo en Extremadura y Salamanca predomina la incidencia sobre mujeres (Fig. 3). Una de las áreas de mayor incidencia de CCR, la cornisa cantábrica y el Golfo de Vizcaya, corresponde a una zona con elevados índices de contaminación,^{18,19} aunque no queda claro que ésta sea la causa principal de la enfermedad.

La explicación a la mayor incidencia de la enfermedad en Extremadura y Salamanca, más frecuente en mujeres, no está tampoco suficientemente esclarecida. Factores ambientales como la presencia de uranio en el terreno, que puede contaminar el agua potable, pueden explicar en parte el problema. Por otro lado, regiones con niveles de radiactividad natural similares no muestran incidencia elevada de CCR²⁰.

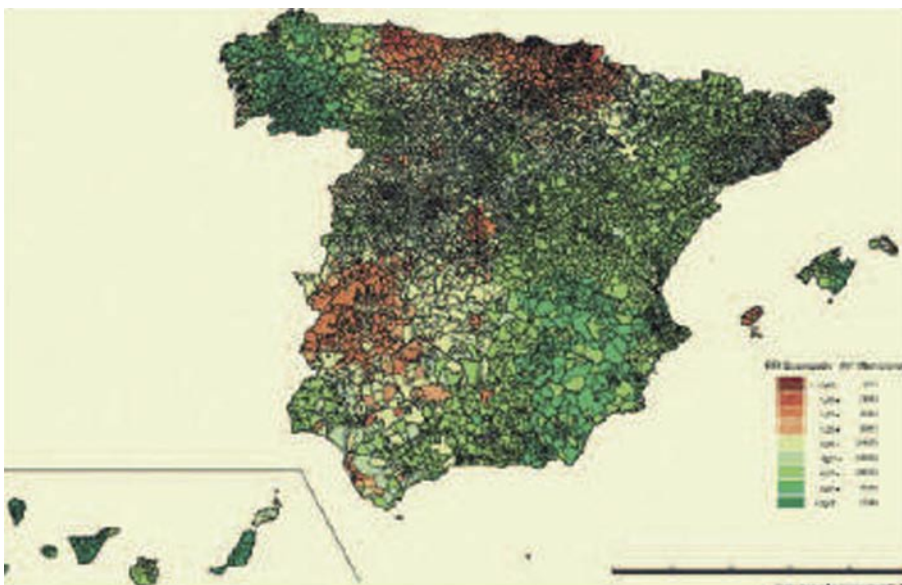


Figura 3: Mapa de incidencia de cáncer renal en España. Atlas municipal de Mortalidad por Cáncer en España 1989-1998. Instituto de Salud Carlos III. 2007.

1.2.Estado Actual del Cáncer Renal

1.2.1. Etiopatogenia.

La mayoría de las evidencias iniciales para la investigación de factores de riesgo, hasta el momento, han sido proporcionadas por estudios de casos y controles.²¹ Los resultados de estudios de cohortes ahora se publican con mayor frecuencia, ya que se está acumulando un número suficiente de pacientes con CCR. Dado que en los estudios de cohortes, la exposición de datos y las muestras biológicas para los análisis moleculares son recogidas antes del diagnóstico de cáncer, los resultados de estas investigaciones son menos propensos a contener sesgos y no están afectados por el tumor en sí mismo ni por su tratamiento. Esta revisión de los factores de riesgo del CCR, se ha basado, cuando ha sido posible, en resultados recientes de estudios de cohortes y análisis combinados.

Tabla 2: Factores de riesgo del carcinoma renal (CCR)

Factor de riesgo	Relación con el CCR	Comentario
Comprobado*		
Tabaquismo	Positivo	Asociación dosis-respuesta con tabaco-cajetillas. Abandono tabaquismo reduce riesgo
Obesidad	Positivo	Asociación dosis-respuesta con IMC Riesgo sin confirmar con oscilación en el peso
HTA	Positivo	Asociación dosis-respuesta con presión arterial. El control de la hipertensión podría reducir riesgo de CCR. Efecto independiente del peso corporal
Síndromes familiares de cáncer	Positivo	CCR hereditario en familiares afectados
Posible**		
Diabetes Mellitus	Positivo	No se ha establecido su independencia de la obesidad y la HTA
Insuficiencia renal terminal	Positivo	Mayor riesgo de CCR posterior
Partos	Positivo	Asociación dosis-respuesta con número de partos. Posible asociación inversa edad-primer parto asociación indirecta. Posible asociación inversa
Actividad física	Inverso	Asociación dosis-respuesta nivel actividad
Consumo de alcohol	Inverso	Asociación dosis-respuesta cantidad consumida
Exposición al tricloroetileno	Positivo	Asociación dosis-respuesta nivel exposición
Predisposición genética	Positivo	Posible asociación con historia familiar de CCR. Mayor riesgo de RC en individuos genéticamente susceptibles.

* Observado en casi todos los estudios; exposición precede al CCR; relación dosis-respuesta, reducción del riesgo con la eliminación de la exposición.

**Observado en numerosos estudios, pero con resultados contradictorios, exposición precede al CCR; relación dosis-respuesta, el efecto independiente de factores de riesgo conocidos no establecidos; pequeño número de casos de CCR expuestos; confusión por una posible mayor vigilancia clínica; evaluación de la exposición incompleta.

Se sabe que existen una serie de predisposiciones que condicionan el riesgo de desarrollar CCR (Tabla 2), incluyendo la obesidad y la hipertensión arterial (HTA). Asimismo se ha observado un alto riesgo de padecer CCR en personas con antecedentes de diabetes mellitus (DM), pero el efecto de esta enfermedad es difícil de separar de la obesidad e HTA. También se acumula la evidencia, aunque aún no es concluyente, que sugiere una asociación entre el desarrollo de CCR y otros factores, como la actividad física, el consumo de alcohol, la exposición ocupacional al tricloroetileno, y el número de partos.

1.2.1.1. Tabaquismo

El tabaquismo se considera un factor de riesgo causal en el CCR según la IACC (International Agency for Research on Cancer).^{22,23} En comparación con las personas que nunca han fumado, el riesgo de desarrollar CCR se incrementa aproximadamente un 50% en varones y 20% en mujeres que consumen tabaco.²⁴ Se observó una clara relación dosis-patrón de respuesta de riesgo con el aumento del número de cigarrillos consumidos. El abandono del hábito tabáquico disminuye este riesgo, pero sólo entre los que dejaron de fumar a largo plazo (10 años o más).^{11,24} En los países desarrollados ha disminuido con el tiempo la prevalencia global de fumar cigarrillos, mientras que se ha mantenido estable o ha aumentado en los países en vías de desarrollo.²⁵ Por ejemplo, el consumo total anual de cigarrillos alcanzó su punto máximo en 1963 en Estados Unidos, 1976 en Dinamarca, 1985 en Italia y 1980 en Australia.²⁶ Estos patrones sugieren, que la importancia relativa de consumo de cigarrillos en el desarrollo de CCR podría aumentar, mas inclusive, en los países en vías de desarrollo, mientras disminuye en las regiones desarrolladas.

Existe la hipótesis que fumar cigarrillos aumenta el riesgo de CCR a través de la hipoxia tisular crónica resultante de la exposición al monóxido de carbono, así como de los trastornos relacionados con el tabaco, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).²⁷ Además, las muestras de linfocitos periféricos de pacientes con CCR mostraron mayor daño en el ADN (ácido desoxirribonucleico) que las muestras de los participantes control después del tratamiento con una N-nitrosamina (nnKoac) tabaco-específica. El riesgo de CCR se elevó con el aumento en los niveles de DNA alterados en los linfocitos tratados con nnKoac en comparación con controles.²⁸ Estas observaciones sugieren que el aumento de la sensibilidad a la nitrosamina cetona (NNK) derivada de la nicotina en el humo del cigarrillo puede predisponer a personas susceptibles a la elevación del riesgo de padecer CCR.

Las supresiones en el cromosoma 3p, es un sitio frecuente de alteraciones genéticas en el CCR. Asimismo esta supresiones son más comunes en los cultivos celulares (linfocitos) de pacientes con CCR que en los sujetos control después de que las células de ambos grupos fueran tratadas con benzo-alfa-pireno-diol epóxido (BPDE), un producto metabólico del benzo-alfa-pireno, principal componente del humo del tabaco.²⁹ Estos datos aluden a que la sensibilidad BPDE en el cromosoma 3p puede reflejar la susceptibilidad genética al CCR, y que la exposición al humo de tabaco puede aumentar el riesgo de CCR en individuos susceptibles.

1.2.1.2 Obesidad

Se consideró que el exceso de peso corporal tenía un papel en el desarrollo de más del 40% de los casos de CCR en Estados Unidos, y más del 30% en Europa. Estas estimaciones estaban realizadas sobre el riesgo de CCR asociado con el sobrepeso y la obesidad, y la prevalencia de estas enfermedades entre las poblaciones de Estados Unidos y Europa durante la década de los años 1980 y 1990.³⁰ Los estudios prospectivos realizados en todo el mundo encontraron que las personas que tenían sobrepeso u obesidad al inicio del estudio tenían un mayor riesgo de desarrollar CCR, en forma dosis-dependiente³¹⁻³⁴, de un 24% para los hombres y 34% para mujeres por cada aumento de 5 kg/m² en el IMC (Índice de Masa Corporal).³⁵ También se ha asociado un mayor riesgo

de padecer CCR con el índice cintura-cadera y con el aumento de peso durante la edad adulta, pero su impacto es difícil de separar de los efectos globales del IMC.¹¹

La prevalencia de la obesidad ha aumentado notablemente, no sólo en las regiones con altos recursos, tales como Estados Unidos y Europa Occidental, sino también en países de bajos y medios ingresos.³⁶ Los datos internacionales comparativos a largo plazo sobre la prevalencia de obesidad son limitados,³⁷ aunque se ha informado que el aumento del sobrepeso y la obesidad parece ser más rápido en los países de bajos ingresos desde la década de los 1970.³⁸ En Estados Unidos, la prevalencia de obesidad ajustada por edad no ha aumentado significativamente entre las mujeres desde 1999, y entre los hombres desde 2003.³⁹ El aumento mundial de la obesidad es probable que haya contribuido al incremento en la incidencia de CCR. Sin embargo, es posible que sea demasiado pronto para que la reciente estabilización de la prevalencia de esta circunstancia en los países con altos recursos, haya tenido un impacto sustancial en la tendencia actual del CCR, teniendo en cuenta el largo periodo de latencia del desarrollo este tumor.

Varios mecanismos podrían explicar el aumento de riesgo de desarrollar CCR en individuos obesos. Estos, incluyen la hipoxia tisular crónica, la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria, la alteración del medio endocrino, la producción de adipocinas, la respuesta inflamatoria inducida por la obesidad, la peroxidación lipídica y el estrés oxidativo; sin embargo, la evidencia directa de estos mecanismos en los seres humanos es limitada.⁴⁰

1.2.1.3. Hipertensión arterial (HTA)

La HTA es una enfermedad crónica grave con prevalencia en aumento, que afecta aproximadamente al 20-40% de la población mundial.^{41,42} La HTA no controlada puede conducir a insuficiencia renal crónica (IRC), empeoramiento de la función renal, y tendencia a la progresión a fase terminal de la enfermedad renal, condiciones que pueden predisponer al desarrollo de CCR. La medida en que la creciente prevalencia de la HTA podría haber contribuido a aumentar las tasas de CCR es difícil de estimar, debido a las diferencias entre las poblaciones en la toma de conciencia y la eficacia del control de la HTA y otros riesgos que pueden contribuir o factores de protección.

Aunque son poco frecuentes, las células tumorales, en algunos CCR pueden producir renina, lo que conduce a padecer HTA a través de su efecto sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que tiene un papel central en la regulación de la presión arterial.⁴³ También se ha informado del desarrollo de HTA en un pequeño porcentaje de pacientes con CCR avanzado tratados con sorafenib, un potente inhibidor de la angiogénesis.⁴⁴ Existe evidencia suficiente para demostrar que la HTA predispone al desarrollo del CCR. Se han publicado un número importante de estudios que informan de una asociación entre el desarrollo del CCR y antecedentes de HTA a largo plazo, y estudios de cohortes con mediciones de la presión arterial informan generalmente, de una asociación dosis-respuesta.⁴⁵⁻⁴⁸ Los consumidores de diuréticos y otros medicamentos antihipertensores tienen también un riesgo elevado de CCR, pero no se ha establecido un efecto "per se" de estos agentes independiente de la HTA.⁴⁸⁻⁵²

En un estudio sueco de cohortes con mediciones secuenciales de la presión arterial, el riesgo de CCR aumentó con la elevación de la presión arterial y disminuyó con la reducción de la misma en el tiempo,⁴⁵ lo que indica un efecto promo-tumoral de este factor, y que el control efectivo de la presión arterial podría reducir el riesgo de CCR. A pesar de la fuerte relación entre la obesidad y la HTA, estos trastornos parecen estar independientemente asociados con el riesgo de CCR. El riesgo de padecer CCR es mayor entre los individuos que son obesos e hipertensos que entre los pacientes que sólo tienen uno de estos trastornos.^{45,48,51} No están claros los mecanismos biológicos que subyacen en la asociación entre HTA y CCR, pero podrían incluir la hipoxia renal crónica y la peroxidación lipídica.^{27,53}

1.2.1.4. Comorbilidades

Se ha relacionado el antecedente de Diabetes Mellitus (DM) con un mayor riesgo de desarrollar CCR en estudios de cohortes, pero no se ha demostrado de forma concluyente que tenga un papel independiente a los de la obesidad y la HTA.^{46,49,51,54} En algunos estudios, la asociación entre el elevado riesgo de CCR y los antecedentes de DM no fue significativa después de ajustar la HTA y el IMC.^{46,49,51} Se ha informado de un mayor riesgo de CCR en pacientes con enfermedad renal terminal que están en hemodiálisis a largo plazo, así como después del trasplante renal.^{55,56} Los receptores de trasplante renal son también más propensos a padecer CCR metacrónico diagnosticado en el riñón nativo que en el trasplantado.⁵⁷

Las diversas evidencias sugieren un mayor riesgo de CCR en pacientes con enfermedad quística renal adquirida,⁵⁸ y supervivientes de otros tumores.⁵⁹ En un estudio, el riesgo de CCR bilateral metacrónico aumentó de forma constante con menor edad en el momento del diagnóstico de la primera neoplasia.⁶⁰ Sin embargo la mayor vigilancia clínica en estos grupos de pacientes, podría contribuir al diagnóstico precoz de un CCR incidental.

1.1.1.5. Factores reproductores y hormonales

En varios estudios de cohortes, se ha asociado un mayor riesgo de CCR con un aumento del número de partos,⁶¹⁻⁶⁴ aunque no todos los estudios apoyan esta observación.⁶⁵ En comparación con las mujeres nulíparas, el riesgo de CCR aumentó entre un 40-90% entre las mujeres que habían dado a luz,^{61,62,64} y se incrementó al aumentar el número de partos.⁶¹⁻⁶⁴

Se ha informado también una asociación inversa con la edad materna en el primer parto, además de aumento de riesgo entre las mujeres que habían tenido cuatro o más partos antes de los 26 años.⁶⁴ No están claros los mecanismos subyacentes de esta asociación entre CCR y dar a luz, aunque la HTA y el estrés renal inducidos por el embarazo podrían jugar un papel. No se han observado de forma sistemática asociaciones de CCR con otros factores relacionados con la reproducción, incluyendo el uso de anticonceptivos orales y la terapia hormonal sustitutiva durante la menopausia.¹¹

1.2.1.6. Actividad física

Se ha documentado la actividad física regular con un riesgo reducido de varios tipos de cáncer, especialmente de colon y de mama.⁶⁶ Todavía son muy limitados los datos que unen la actividad física con el riesgo de padecer CCR, pero la mayoría de los estudios que examinan esta cuestión informan de una disminución del riesgo con mayor nivel de actividad física.^{46,51,67-69}

Varios estudios de cohortes han informado de un patrón dosis-respuesta de reducción en el riesgo de CCR con aumento de los niveles de actividad, valorado por el ejercicio habitual, actividad física rutinaria, actividad recreativa, o gasto energético de un día normal.^{51,68,69} Se ha demostrado que la actividad física reduce el peso corporal y la presión arterial, mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la inflamación crónica y el estrés oxidativo,^{66,70-72} todos estos cambios podrían contribuir a una reducción en el riesgo.

1.2.1.7. Dieta

La nutrición es un determinante importante del crecimiento, del funcionamiento del organismo y del sistema inmune. La ingesta excesiva o la deficiencia en ciertos componentes de la dieta se ha relacionado con una variedad de enfermedades, incluyendo el cáncer.³⁶ En un análisis combinado de estudios de cohortes se asociaron las dietas ricas en frutas y verduras con un riesgo bajo de

CCR,⁷³ pero la asociación publicada sobre nutrientes antioxidantes como las vitaminas A, C y E y los carotenoides con la enfermedad es variable.⁷⁴⁻⁷⁷ Aunque el alto consumo de grasa y proteínas, sobre todo de origen animal, es un factor de riesgo potencial, un análisis conjunto de estudios de cohortes y los resultados de un gran estudio multicéntrico europeo no revelaron asociación entre el consumo de estos macro nutrientes y el CCR.⁷⁸⁻⁸⁰

El papel de la carne procesada, sin embargo, podría justificar mas investigaciones, ya que se ha observado entre las personas con mayor consumo (≥ 27 g/día), una débil asociación con el CCR, incluso después del ajuste de factores de riesgo conocidos de padecer CCR.^{78,80} No se ha asociado el consumo de calorías diarias con el riesgo de CCR.^{79,81} La inclusión del IMC en el modelo de la dieta redujo la asociación con la ingesta de calorías a un nivel no significativo, lo cual indica que estos dos factores están muy corelacionados.⁸¹ Además, esta observación sugiere que la evaluación del riesgo de cáncer debería considerar el panorama general de balance de energía, abarcando tanto la entrada de energía como la salida a través de la actividad física y el IMC.

La acrilamida química se usa en la producción de pegamentos, papel y cosméticos, y para producir poli(acrilamida), que se utiliza en el tratamiento del agua potable y los residuos del agua. La acrilamida se produce de forma natural cuando se cocinan alimentos ricos en almidón a altas temperaturas. La IACCR, le ha clasificado como probable carcinógeno humano,⁸² y han sido detectados niveles inesperadamente altos en alimentos comunes fritos y horneados.⁸³ Sin embargo, los estudios epidemiológicos que evaluaron el vínculo entre la acrilamida y el riesgo de CCR, obtuvieron resultados desiguales.^{11,84} En Suecia dos estudios de casos y control no encontraron ninguna asociación con el CCR, con estimaciones de riesgo relativo (RR) de 1.0 y 1.1.^{85,86} Por el contrario, un estudio en una cohorte holandesa informó de un aumento estadísticamente significativo del 60% en el riesgo entre los individuos con el quintil más alto de consumo de acrilamida (media de 40.8 μ g/día) en comparación con los del quintil inferior (media de 9.5 μ g/día).⁸⁷ Dada la ubicuidad de acrilamida en los alimentos, el seguimiento de sus potenciales efectos carcinogénicos en los seres humanos a través de los estudios existentes debería ser prudente.

En estudios prospectivos, se ha asociado el consumo de alcohol inversamente con el riesgo de CCR en forma dosis-respuesta, con una reducción estimada del 28% en el riesgo entre las personas que consumían al menos 15 g de alcohol-equivalente a poco más de una bebida alcohólica diaria.⁸⁸ Esta asociación inversa se observó en todos los tipos de bebidas alcohólicas, incluyendo cerveza, vino y licores. Por el contrario, no se encontró relación entre el CCR y la ingesta total de líquido de todas las bebidas o tipos individuales de bebidas, incluyendo café, té, leche, zumo, refrescos y agua.⁸⁹

1.2.1.8. Ocupación y medio ambiente

El CCR no se considera, por lo general, una enfermedad profesional, pero se ha informado de la asociación con ciertas ocupaciones, relacionadas con la exposición a algunos productos industriales. El tricloroetileno (TCE), considerado un probable carcinógeno humano por la IACC 90es, con mucho, el producto químico más ampliamente estudiado en relación con el riesgo de CCR. Se utiliza generalmente como desengrasante de metales y aditivo químico, de tal manera que el TCE se ha convertido también en un contaminante común del medio ambiente.⁹¹ La evidencia epidemiológica que vincula el TCE con el CCR es acumulativa, con un gran número de estudios que informan de un aumento en el riesgo con niveles crecientes de exposición.^{92,93} La observación de este hallazgo a través de diversos estudios aumenta la probabilidad de una verdadera relación. Sin embargo, hasta la fecha no se ha podido establecer una relación causal como consecuencia de las dificultades observadas en la identificación del mecanismo de acción, de la complejidad de la farmacocinética del TCE, de la co-exposición a otros disolventes, del pequeño número de población expuesta y del ajuste inadecuado de los factores de confusión.⁹⁴ Las diferentes actividades

profesionales que comportan una exposición a estos agentes, como ocurre con los trabajadores del metal, impresores y trabajadores de refinerías de petróleo, han mostrado asociaciones con riesgo de padecer CCR, pero estas relaciones no han sido observadas de forma consistente.^{11,21}

1.2.1.9. Susceptibilidad genética

Se reconoce que el CCR forma parte de un número de síndromes de cáncer familiar, sobre todo en la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL). Esta enfermedad se caracteriza por alteraciones en el gen VHL y la predisposición a un número de trastornos entre los miembros de la familia que la padecen, incluido el subtipo CCRc.⁹⁵ Sólo una pequeña proporción de pacientes con CCR provienen de familias con estos síndromes poco frecuentes, aunque la frecuencia exacta es difícil de identificar (5% aproximadamente). Es decir la amplia mayoría de CCR se consideran esporádicos.

Sin embargo, se ha demostrado una predisposición familiar, en casos esporádicos de CCR; un meta-análisis reciente mostró que el riesgo de CCR fue más del doble entre las personas que tuvieron un familiar de primer grado con diagnóstico de CCR.⁹⁵ La interacción entre la exposición a factores de riesgo ambiental y la susceptibilidad genética de los individuos expuestos se cree que puede influir en el riesgo de desarrollar CCR esporádico. Los estudios de análisis de mutaciones en el ADN tumoral pueden aportar pistas sobre la pertinente exposición a carcinógenos ambientales.⁹⁶ Las mutaciones en el gen VHL en el CCR han sido previamente vinculados a fuerte exposición al TCE,⁹⁷ pero este hallazgo aún no se ha confirmado en otros estudios ocupacionales;⁹⁸ los recientes avances en tecnología de microrrays, escaneo de alto rendimiento y técnicas de secuenciación mejorarán potencialmente las oportunidades para tales observaciones.^{99,100}

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios han identificado unos pocos genes potencialmente implicados en la carcinogénesis renal.¹¹ Se están utilizando métodos de alto rendimiento para el análisis genómico y las alteraciones en el número de copias, y también están en marcha grandes estudios de colaboración que implican un consorcio de estudios de control de casos en curso y cohortes de CCR. Estos esfuerzos deberían acelerar el descubrimiento de variaciones genéticas comunes y dilucidar cómo su interacción con la exposición al medio ambiente podría influir en la carcinogénesis renal. En resumen, la diversidad de alteraciones genéticas en las formas familiares contribuyen a definir la heterogeneidad de la enfermedad.

1.2.2. Anatomía Patológica y clasificación de las neoplasias renales

La clasificación de las neoplasias renales ha evolucionado considerablemente en las últimas dos décadas, desde las iniciales clasificaciones de la OMS en 1981¹⁰¹ y de Mainz en 1986^{102,103} hasta las de Heidelberg y Rochester en 1997^{88,104,105} y la más reciente de la OMS en 2004 (Tabla 3). Los cambios observados reflejan fielmente los avances en el conocimiento del CCR, y, en concreto en lo que se refiere a su morfología, pronóstico y características genético-moleculares.⁹⁰

Los tumores primarios renales comprenden un grupo interesante y heterogéneo de entidades con características diversas y pronóstico variable.¹⁰⁵⁻¹¹³ Es importante la comprensión de la diversidad en sus características moleculares y genéticas, ya que el pronóstico varía mucho entre neoplasias que parecen similares en los estudios convencionales. La microscopía óptica convencional ha sido utilizada durante mucho tiempo como la herramienta diagnóstica metodológica mas común para la clasificación, y hoy mantienen su vigencia. Sin embargo, técnicas recientes han comenzado a mostrar utilidad resolviendo las discrepancias diagnósticas de las lesiones histopatológicamente similares, así como en la definición de algunas totalmente nuevas.

La utilización de técnicas moleculares y citogenéticas ha mejorado nuestra comprensión del mecanismo de iniciación y progresión tumoral, creando nuevas posibilidades en el tratamiento así

Tabla 3: Clasificación histológica de los tumores renales (OMS)***Tumores de células renales***

- Carcinoma de células claras (convencional) CCRc
- Carcinoma de células claras multilocular (CRQM)
- Carcinoma papilar (CCRp)
- Carcinoma cromóforo (CCRcr)
- Carcinoma de conductos colectores de Bellini
- Carcinoma medular renal
- Carcinoma con translocación Xp11
- Carcinoma asociado con neuroblastoma
- Carcinoma mucinoso tubular y de células fusiformes
- Carcinoma de células renales inclasificable
- Adenoma papilar
- Oncocitoma (OR)

como en la predicción de la respuesta al mismo. Aunque algunas lesiones parecen intuitivamente relacionadas, ha sido difícil de alcanzar en el CCR un modelo claro de progresión tumoral de múltiples etapas, como se ha demostrado, por ejemplo, para el carcinoma colorrectal.¹¹⁴ Sin embargo, algunos autores han clasificado correctamente los tumores renales basándose únicamente en métodos moleculares, tales como el análisis de la pérdida de heterocigosidad (LOH)¹¹⁵ o en la hibridación genómica comparativa (CGH)¹⁰⁵⁻¹¹³ basada en el uso de microrrays. Del mismo modo, el uso de FISH (hibridación in situ), citogenética clásica y los cariotipos son métodos que han sido estudiados ampliamente en las neoplasias renales.

1.2.2.1. Carcinoma renal de células claras (CCRc)

El carcinoma renal de células claras (CCRc) es la neoplasia maligna más común del parénquima renal, que se cree procede de las células del túbulo contorneado proximal. Es llamado así por la naturaleza ópticamente clara del citoplasma de la célula en el procesamiento histológico estándar, durante el cual se pierden los lípidos citoplasmáticos y el glucógeno. (Figura 4)¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Con frecuencia, es posible el diagnóstico preciso en base a los cortes microscópicos de hematoxilina-eosina; sin embargo, la inmunohistoquímica (IHC) puede ser útil para resolver un reto diagnóstico diferencial, (Tabla 4). Clásicamente, estos tumores muestran positividad inmunohistoquímica para la vimentina y citoqueratina, una característica que ha demostrado ser útil para su diferenciación del carcinoma renal cromóforo (CCRcr) u oncocitoma renal (OR), que suelen ser negativos para la vimentina. Más recientemente, se ha utilizado de la misma forma el sobre-expresión de GST- α . A diferencia del CCRcr y el OR, el CD117 es clásicamente negativo.¹¹⁶ La anhidrasa carbónica IX (CAIX) depende de la ruta del factor inducible de hipoxia (HIF) von Hippel-Lindau (VHL), y, por tanto, se sobreexpresa difusamente en el CCRc, convirtiéndolo en un útil marcador de diagnóstico diferencial. Sin embargo, la expresión CAIX es generalmente focal o está totalmente ausente en el CCRc incluyendo las variantes sarcomatoides.¹¹⁷

Además de reconocida actualidad en el diagnóstico diferencial, se ha observado que los marcadores inmunohistoquímicos tienen utilidad pronóstica y de respuesta a tratamiento. La baja expresión CAIX, puede indicar una mala evolución clínica y baja respuesta al tratamiento con in-

terleukina en el CCRc.^{118,119} En una línea similar, el estado de expresión de proteína de la tríada histidina frágil (FHIT) de 149 pacientes con CCRc reveló que la expresión FHIT es un marcador pronóstico independiente que se correlaciona inversamente con la agresividad tumoral, mostrando marcada reducción en todos los CCRc en comparación con las neoplasias no-epitelio tubular adyacentes.¹²⁰

1.2.2.2. Carcinoma renal quístico multilocular (CRQM)

En contraste con el tradicional CCRc, el carcinoma renal quístico multilocular (CRQM) es una neoplasia renal poco frecuente, compuesta en su totalidad por quistes revestidos por una sola capa de células con citoplasma claro, separados por tabiques de espesor variable, que contienen agregados de células epiteliales con citoplasma claro. Mediante IHC, los agregados de las células epiteliales dentro los septos fibrosos pueden ser diferenciados de los macrófagos espumosos en base a su positividad a la citoqueratina y la ausencia de expresión de los marcadores de macrófagos. La relación hombre/mujer del CRQM es 2.88/1. Por definición, no están presentes clones expansivos de células tumorales y el pronóstico es bastante bueno.¹⁰⁶ En una serie de 45 CRQM, todos los pacientes estaban vivos sin evidencia de enfermedad con un seguimiento medio de 66,1 meses, confirmando un pronóstico muy bueno después de cirugía y una tasa de supervivencia-cáncer específica (SCE) a 5 años del 100%.¹²¹ En otro estudio que incluyó 31 pacientes con CRQM tratados con nefrectomía radical (n = 21) y parcial (n = 10), 29 pacientes han sido seguidos por un período de 9-81 meses (media: $32,6 \pm 11$) sin que se observara recidiva tumoral.¹²² Asimismo en este tipo de neoplasia se podría considerar la cirugía conservadora renal (parcial) en su tratamiento.¹²²

1.2.2.3. Carcinoma papilar de células renales (CCRp)

Aproximadamente el 10-15% de los tumores renales son del tipo de CCRp, y más frecuentemente multifocales¹²³ y, aparecen a menudo en el contexto de la fase terminal de la IRC.^{124,125} Sobre la base de criterios citológicos e histoló-

gicos, Delahunt y Eble dividieron el CCRp en dos grupos morfológicos, tipo 1 y tipo 2, que difieren en la morfología y el pronóstico.¹²⁶ Microscópicamente, el CCRp tipo 1 muestra papilas cubiertas por una sola capa, células pequeñas con citoplasma claro y núcleos redondos u ovalados, un patrón característico del CCRp hereditario, pero visto también en

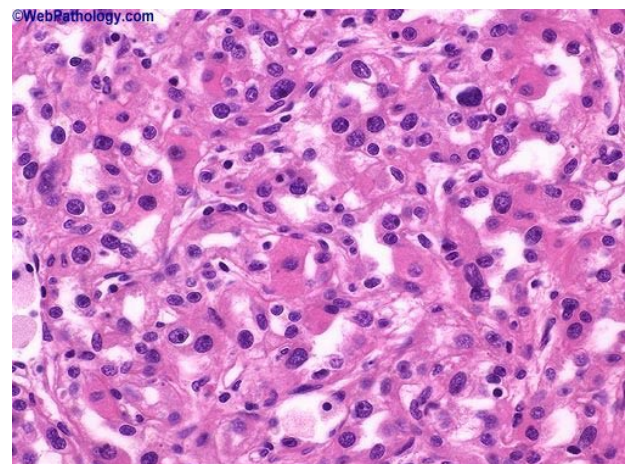
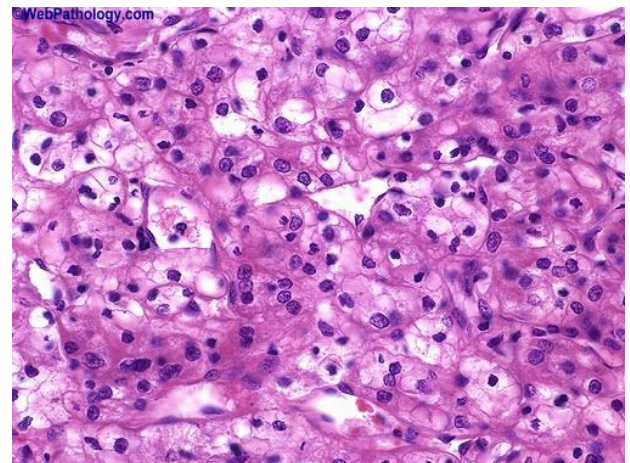
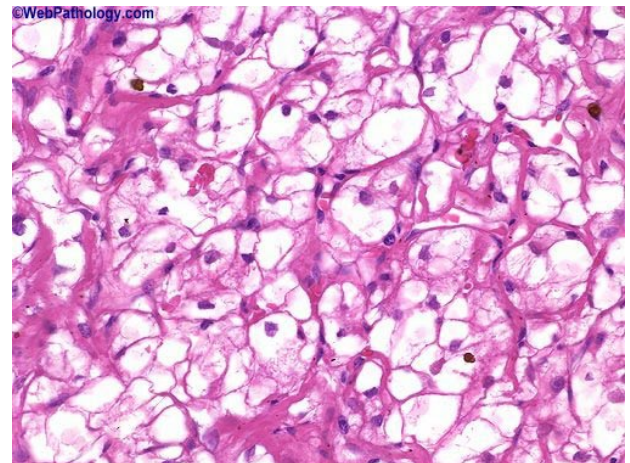


Figura 4: Imagen histológica- Carcinoma de Células Renales. Técnica FISH mostrando los núcleos con delección 3p.

casos esporádicos.¹²⁷ Por el contrario, el tipo 2 muestra grandes células pseudo-estratificadas, con relativamente abundante citoplasma eosinófilo y se asocian con una peor evolución clínica.^{126,128} La presencia de macrófagos espumosos en el estroma es un rasgo histológico característico. Mediante IHC, el CCRp muestra tinción positiva para alfa-metilacil-CoA racemasa (AMACR) en el 95% de los casos, citoqueratina (CK) -7 (65%), antígeno de membrana epitelial (EMA) (88%), RCC-Ma (25 %), CD10 (80%), citoqueratina de alto peso molecular (HMWCK; 15%), c-kit (18%) y con menor frecuencia CAIX, características que pueden facilitar el diagnóstico diferencial del CCRp con el CCRp de células claras una entidad descrita recientemente en la que las células tumorales tienen arquitectura papilar, pero citoplasma claro. (Tabla 4)^{129,130}

1.2.2.4. Carcinoma cromóforo de células renales (CCRcr) y Oncocitoma Renal (OR)

El CCRcr, especialmente la variante eosinofílica, frecuentemente es difícil de distinguir del OR mediante hematoxilina-eosina, ya que ambos pueden estar compuestos de células "oncocíticas" eosinofílicas. Sin embargo, la distinción es importante ya que el primero es un tumor maligno, mientras que el oncocitoma es considerado una neoplasia benigna.¹⁰³ Los casos de oncocitoma "malignos" o "metastásicos" en realidad pueden representar un diagnóstico erróneo de CCRcr.¹³¹ Las tinciones especiales, como el hierro coloidal de Hale han sido utilizados para distinguir estas lesiones, sin embargo, la tinción con el hierro coloidal de Hale es técnicamente difícil de realizar, y la tinción positiva no se limita al CCRcr.¹³²⁻¹³⁴ Mediante IHC, el OR muestra un patrón de positividad de las células individuales aisladas con CK7, en contraste con la tinción más generalizada en el CCRcr (Tabla 4).¹¹⁶ Sin embargo, sería muy útil utilizar en la práctica clínica diaria una prueba molecular

Tabla 4: Hallazgos inmunohistoquímicos en los neoplasias epiteliales renales

Neoplasia	CD10	Marcador CCR	Vimentina	EMA	CK7	CK20	HMWCK	CD117 (c-kit)	AMACR
CCRc	+	+85%	+	+/-	-	-	-/+f	-/+f	-/+f
	(81-100%)			(20-90%)					
CCRp	+	+(93%)	+/-	+/-	+	+/-	-/+f	-/+f	+
	(63-93%)			(30-45%)					
CCRc papilar	-				+				-
CCRcr	-/+f	+(50%)	-	+	+	-	-	+	-
OR	-/+f	-	-	+	Focal (5% o menos)*	+/-	-	+	-/+f
Carcinoma conducto colector /carcinoma medular	-	-	+	+/-	+/-	-	+	-	-
Carcinoma Urotelial	-/+f	-	-	+	+	+	+	-/+f	-/+f

*En contraste con la difusión y fuerte inmunoreactividad al CK7 del CCR cromóforo, el oncocitoma generalmente presenta positividad focal dispersa con el CK7. +/-f: Normalmente negativo, ocasionalmente positivo focalmente. +/-: Frecuentemente positivo. AMACR: α -metilacil-CoA racemasa (P5045); CK7: Citokeratina 20; EMA: antígeno membrana epitelial; HMWCK: Citoqueratina de alto peso molecular 34BE12; CCR Carcinoma células renales.

fiable para distinguir estas dos neoplasias. Como resultado, la mayoría de las investigaciones de genética molecular y citogenética en el CCRcr y el OR orientan o se dirigen a diferenciar estos, en ocasiones, tumores histológicamente similares. Además, la positividad para CD117 a través de IHC puede ser útil en clasificar positivamente el OR/ CCRcr, a diferencia de CCRcr, que es negativo.¹¹⁶

1.2.2.5. Tumores Híbridos

Los tumores renales híbridos representan una subcategoría interesante y polémica dentro del espectro de las neoplasias renales. Recientemente, un subgrupo de tumores que histológicamente presentaban los componentes de citoplasma claro y arquitectura papilar se han descrito, como los llamados “CCRcr variante células claras”. Identificados por primera vez en el contexto de IRC en fase terminal y en la enfermedad renal quística adquirida (ERQA), las técnicas de IHC emergentes y las pruebas moleculares parece apoyar la categoría de este tumor como una entidad distinta.^{129,135} Sin embargo, está aún por clarificar la patogénesis molecular de este interesante tumor. Es probable, que muchos tumores que se ajustan a estos criterios hayan sido incluidos previamente en la categoría de CCRc basándose en la naturaleza ópticamente clara del citoplasma de la célula. Para complicar aún más este problema, se han descrito que los tumores esporádicos parecen representar auténticos CCRcr “variante de células claras” o CCR con estructura pseudopapilar. Sin embargo, la evidencia molecular IHC parece apoyar la clasificación adecuada de estos tumores en cualquiera CCRc o CCRcr, en muchos casos, en lugar del recién descrito CCRcr de células claras.¹²⁹

Del mismo modo, se ha descrito un espectro de tumores que presentan solapamiento entre OR y CCRcr. Los tumores híbridos que contienen características de oncocitoma y CCRcr, se pueden presentar principalmente en el entorno del síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) y en la oncocitosis renal. Sin embargo, estudios recientes han identificado tumores híbridos oncocíticos/cromóforos (HOCT) en ausencia de oncocitosis renal o síndrome de BHD (HOCT esporádicos).¹³⁶

En este sentido, datos moleculares recientes e IHC han sugerido que los mencionados “tumores híbridos” que ocurren en el contexto de oncocitosis pueden ser distintas lesiones, no estrechamente relacionadas con el CCRcr o con el oncocitoma. Así, Gobbo y colaboradores estudiaron nueve casos de oncocitosis renal u oncocitomas múltiples, encontrando que estos tumores presentaban distintos IHC perfiles y anomalías moleculares y no parecen representar una lesión intermedia entre el oncocitoma y el CCRcr. No se apreciaron en la mayoría de los tumores las anomalías genéticas características del CCRcr y la expresión IHC para S100A1 fue positiva en seis de cada diez tumores híbridos. Estos hallazgos llevaron a los autores a proponer el término “neoplasias renales de oncocitosis” como una descripción precisa de estos tumores, distinguiéndolos de ambos oncocitoma y CCRcr.¹³⁷

1.2.2.6. Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD)

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) es una enfermedad hereditaria causada por mutaciones en la línea germinal en el gen de la foliculina (FLCN), a veces conocido como el gen BHD. El síndrome de BHD se caracteriza por hamartomas del folículo piloso, tumores de riñón y neumotórax espontáneo, como resultado de una recombinación en el cromosoma 17p11.2 entre D17S1857 y D17S805.¹³⁸ Los miembros de la familia afectados muestran tumores renales bilaterales múltiples de un tipo histológico único.¹³⁹ Se han descrito HOCTs del riñón en pacientes con BHD y asociados con oncocitosis renal sin BHD. Son comunes los tumores múltiples y bilaterales y los tumores resecados consisten, principalmente, en CCRcr (34%) o en neoplasias híbridas oncocíticas que muestran áreas que recuerdan el CCRcr y el OR (50%).¹⁴⁰ Los tumores son positivos para CK7, CK AE1/AE3, E-cadherina, parvalbúmina y EMA.¹³⁶ Por el contrario, los tumores son negativos para CK20, CD10 y CAIX.

1.2.2.7. Carcinoma de conductores colectores de Bellini

El carcinoma de conductos colectores es una neoplasia agresiva que se cree deriva de las células de la nefrona distal.¹⁴¹⁻¹⁴⁴ Estos tumores presentan morfología trabecular-papilar, adenocarcinoma parcialmente sólido, con infiltración de la cápsula y seno renal. La IHC, así como el mucicarmín y la tinción del ácido peryódico de Schiff (PAS) son generalmente necesarios para el diagnóstico del carcinoma de conductos colectores, incluyendo tinción de CK13, CK19, EMA, vimentina y UEA-1.¹⁴⁵ (Tabla 4) El carcinoma de conductos colectores de Bellini renal es muy poco frecuente, pero es una de las entidades más agresivas. En un estudio, la media de edad de los pacientes fue de 58,2 años y un predominio del sexo masculino del 71,6% de los pacientes.¹³⁰ Basándose en esta limitada experiencia, parece que la nefrectomía y la quimioterapia adyuvante no influyeron en el curso de la enfermedad.¹³⁰

1.2.2.8. Carcinoma mucinoso tubular y carcinoma de células fusiformes

El carcinoma mucinoso tubular y de células fusiformes es una neoplasia renal poco común con características morfológicas distintivas. Histológicamente, el tumor está compuesto por una proliferación de pequeñas células cúbicas y fusiformes dispuestas en túbulos alargados o en hojas y por lo general asociados con un fondo mucinoso. Las lesiones tienden a ser de bajo grado y estadio, con poca frecuencia de metástasis. Dado que las células mucinosas tubulares y fusiformes del CCR comparten varias características morfológicas con el CCRp tipo 1, en la resolución de casos difíciles puede ser importante el conocimiento del perfil molecular de cada tumor. La IHC muestra positividad de AMACR (93%), CK7 (81%), EMA (95%), CCR-Ma (7%), CD10 (15%), HMWCK (15%) y c-kit (5%).¹³⁰

1.2.2.9. Carcinoma Sarcomatoide

El CCR que posee elementos sarcomatoides se caracteriza por un comportamiento altamente maligno¹⁴⁶ con aumentos de invasión locoregional, metástasis a distancia y mayor actividad proliferativa que otros tipos de CCR. Si bien cada neoplasia renal y cada subtipo se caracterizan por anomalías moleculares específicas y citogénicas,^{103,115,147-151} los acontecimientos genéticos asociados con la progresión del CCR a una lesión sarcomatoide son poco conocidos. Se cree que los componentes sarcomatoides dentro del CCR representan áreas de desdiferenciación resultante de un componente del tumor mejor diferenciado.¹⁵²

El CCR sarcomatoide no es una entidad histológica diferente y representa la transformación de alto grado en los diferentes subtipos de CCR. Así, el carcinoma sarcomatoide puede ser observado en asociación con CCRc, CCRp, CCRcr y de conductos colectores,¹⁵²⁻¹⁵⁴ por lo que es razonable esperar que los cambios genómicos asociados con el tipo de tumor original se conserven dentro de las células malignas indiferenciadas de un CCR sarcomatoide asociado. Sin embargo, los estudios han demostrado resultados contradictorios. Aún no se han aclarado los paneles ideales de IHC para el CCR sarcomatoide.

1.2.2.10 Carcinoma Medular

El carcinoma renal medular es una entidad poco frecuente y altamente agresiva que afecta a pacientes jóvenes afro-americanos con anemia de células falciformes o rasgos falciformes, mostrando una predilección de sexo masculino.¹⁵⁵ Los tumores suelen mostrar una variedad de patrones histológicos incluyendo sólidos, reticulares, tubulares, trabeculares, cribiformes y arquitectura micropapilar, así como la morfología sarcomatoide con esclerosis y estroma edematoso.^{156,157} El perfil de IHC de estos tumores incluye la positividad para AE1/AE3 y CAM 5.2, EMA, HIF y el antígeno carcinógeno embrionario (CEA), junto con la negatividad para HMWCKs.^{158,159} Se observó positividad significativa de la proteína p53 en el 75% de los tumores.

1.2.3. Diagnóstico clínico y Estadificación

1.2.3.1. Evaluación clínica

Muchas masas renales son asintomáticas y no palpables, hasta las últimas etapas de la enfermedad.¹⁶⁰ En la actualidad, más del 50% de los CCR se detectan de forma incidental mediante el uso de técnicas de imagen solicitadas para investigar otros procesos intraabdominales variados.^{8,161,162} La tríada clásica de dolor en flanco, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable es poco frecuente (6-10%).^{163,164} Los síndromes paraneoplásicos se encuentran en aproximadamente el 30% de los pacientes con CCR sintomático (Tabla 5). Algunos pacientes presentan síntomas debidos a enfermedad metastásica, como el dolor óseo o tos persistente.^{160,165}

El examen físico tiene un papel limitado en el diagnóstico de CCR. Sin embargo, los siguientes hallazgos indican la conveniencia de realizar estudios radiológicos complementarios

- Masa abdominal palpable
- Adenopatías cervicales palpables
- Varicocele no reducible
- Edema bilateral en extremidades inferiores, que sugieren afectación venosa.

Los parámetros de laboratorio más comúnmente evaluados son la creatinina sérica, índice de filtrado glomerular (GFR), hemoglobina, velocidad de sedimentación globular, fosfatasa alcalina, calcio sérico corregido y LDH.^{160,166,167} La estimación de la función renal bilateral por separado debe contemplarse en las siguientes situaciones:¹⁶⁸⁻¹⁷⁰

- Cuando la preservación de la función renal es clínicamente importante, por ejemplo, en pacientes con un tumor en riñón único o tumores bilaterales
- Cuando la función renal está comprometida, indicado por un aumento de la concentración de creatinina sérica
- En pacientes con riesgo de futura insuficiencia renal proveniente de trastornos comórbidos, por ejemplo, DM, pielonefritis, enfermedad vascular renal, litiasis o enfermedad renal poliquística.

Tabla 5: Síndromes para-neoplásicos más comunes

HTA
Caquexia
Pérdida de peso
Fiebre
Neuromiopatía
Amiloidosis
Índice elevado de velocidad de sedimentación globular (VSG)
Anemia
Alteración función hepática
Hipercalcemia
Policitemia

1.2.3.2. Evaluación radiológica

La mayoría de los tumores renales se diagnostican mediante ecografía abdominal o tomografía computarizada (TAC) realizada por diversas indicaciones clínicas. Se pueden utilizar las imágenes para clasificar las masas renales en sólidas o quísticas.

Para masas renales sólidas, el criterio más importante para diferenciar las lesiones malignas es la presencia de realce tras la administración de contraste intravenoso.¹⁷¹ El enfoque tradicional para la detección y caracterización de masas renales es el uso de ecografía abdominal, tomografía computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN). La mayoría de las masas renales pueden ser diagnosticadas con precisión solamente mediante el uso de técnicas de imagen. La ecografía abdominal realizada con contraste puede ser útil en casos específicos (por ejemplo fallo renal crónico con contraindicación relativa para los medios de contraste yodados o gadolinio).¹⁷²⁻¹⁷⁴

La TAC o la RMN se utilizan para definir las características de una masa renal. La imagen se debe tomar tanto antes como después de la administración del material de contraste por vía intravenosa para mostrar el realce. En la imagen de TAC, el realce de las masas renales se determina mediante la comparación de lectura de las unidades Hounsfield (UH), antes y después de la administración de contraste. Un cambio de 20 HU o mayor es una fuerte evidencia del realce con el contraste.¹⁷⁵ Para maximizar el diagnóstico diferencial y la detección, la evaluación debe incluir imágenes en fase nefrográfica, porque permite la representación óptima de las masas renales que normalmente no contrastan en la misma medida que el parénquima renal adyacente.

La TAC abdominal permite el diagnóstico de CCR y proporciona información sobre:

- La función y morfología del riñón contralateral¹⁶⁸
- Extensión del tumor primario con diseminación extrarrenal
- Afectación venosa
- Aumento de tamaño de los ganglios linfáticos loco-regionales
- Afectación hepática y/o de las glándulas suprarrenales

La angiografía mediante TAC con contraste (Angio-TAC) es una herramienta útil, en casos seleccionados, para obtener información detallada sobre el suministro vascular renal.¹⁷⁶ Si los resultados de la TAC son indeterminados, la RMN puede proporcionar más información en:

- Mostrar el realce de contraste de las masas renales
- Investigar la neoplasia maligna localmente avanzada
- Investigar si hay afectación venosa y la extensión venosa tumoral (EVT) en la VCI.¹⁷⁷⁻¹⁸⁰

La RMN también está indicada en pacientes con alergia al contraste intravenoso y en embarazo sin insuficiencia renal.^{181,182} La evaluación de la EVT también puede ser realizada mediante ecografía Doppler abdominal, transesofágico o transtorácico.

La arteriografía renal y la cavografía inferior tienen un papel limitado en la labor de seguimiento de los pacientes seleccionados con CCR. En pacientes con signos de insuficiencia renal, se debe considerar un renograma isotópico y la evaluación total de la función renal con el fin de optimizar la decisión de tratamiento, por ejemplo, la necesidad de preservar la función renal.^{168,170} El verdadero valor de la tomografía por emisión de positrones (PET) en el diagnóstico y seguimiento del CCR está aún por determinar y en la actualidad el PET no es una investigación estándar.^{183,184}

La TAC de tórax es la investigación más precisa para la estadificación supradiaphragmática.¹⁸⁵⁻¹⁹² Sin embargo, como mínimo, se debe hacer para evaluación metastásica, una radiografía de tórax.

rax de rutina, como una alternativa menos invasiva a las imágenes de la TAC de tórax. Existe un consenso que la mayoría de las metástasis óseas y cerebrales son sintomáticas en el momento del diagnóstico por lo que, generalmente, no está indicado una TAC con ventana ósea o cerebral de rutina.^{193,194} Sin embargo, se pueden utilizar otros procedimientos diagnósticos, si está indicado por los signos clínicos o de laboratorio y los síntomas, tales como gammagrafía ósea, TAC o RMN cerebral.^{195,196}

Para la evaluación de las masas renales quísticas, la gradación de Bosniak, clasifica los quistes renales en cinco categorías basándose en la apariencia de imágenes de los mismos, en un intento de predecir el riesgo de malignidad.¹⁹⁷ El sistema Bosniak también aboga por el tratamiento para cada categoría.

1.2.3.3. Diagnóstico especial ante la sospecha de EVT. Planificación quirúrgica

El tratamiento quirúrgico del CCR con EVT en la vena renal (VR) o en la vena cava por debajo o por encima del diafragma sigue siendo un reto (o es) para la urología moderna.¹⁹⁸ La TAC de 16 filas de detectores identifica correctamente la EVT y localiza su extensión en diez de diez pacientes, basándose en las señales de continuidad directa del trombo con el tumor renal y el realce después de la administración de contraste. Dos estudios diferentes mostraron que no había diferencias clínicamente relevantes entre la TAC y RMN en la distinción de los diferentes niveles de afectación venosa con CCR con EVT, con una precisión de 78 y 72% para la TAC, y 88 y 76% para la RM, respectivamente, por dos lectores independientes en 14 pacientes,¹⁹⁹ y evaluación correcta de CCR con trombo tumoral en 8 de 8 pacientes con TAC y en 7 pacientes con RMN en comparación con los hallazgos quirúrgicos.²⁰⁰

Cuando se combina con RMN o ecografía abdominal, la TAC determina correctamente la EVT en el 95% de 59 pacientes con CCR, entre ellos 27 casos con afectación aislada de la VR y 32 casos de extensión en la VCI.¹⁹⁴ Por lo tanto, cuando existen dudas sobre la verdadera extensión del trombo tumoral, se recomienda como estrategia de diagnóstico combinar diferentes modalidades de imágenes de corte transversal.

Los recientes avances en la técnica quirúrgica hacen hincapié en la importancia de la exacta y fiable información radiológica preoperatoria. Actualmente, para el radiólogo, es más conveniente informar del nivel exacto del trombo tumoral venoso demostrado mediante técnicas de imagen de corte transversal que aplicar categorías-T, TNM T3a, T3b ó T3c.

1.2.3.4. Biopsia renal

La tendencia al incremento del número de indicaciones para efectuar biopsias de tumores renales es cada vez mas común en el diagnóstico y en el seguimiento de pacientes con esquemas de vigilancia activa así como para realizar tratamiento focales.²⁰¹⁻²⁰⁵ En la mayoría de las series, un cilindro de biopsia muestra una alta especificidad y alta sensibilidad en la detección de malignidad,²⁰¹⁻²⁰⁵ aunque cabe señalar que el 10-20% de las biopsias son no concluyentes.

La biopsia tiene como objetivo determinar la posible malignidad, el tipo y grado tumoral de la masa renal evaluada. Rara vez se requiere una biopsia percutánea de la masa para los grandes tumores programados para nefrectomía. El valor predictivo positivo de los resultados de los hallazgos de imagen es tan alto que no altera un resultado negativo de la biopsia en estos casos.²⁰⁶ La biopsia también podría estar indicada en pacientes con enfermedad metastásica y en el contexto de una planificación terapéutica en la que se contemple comenzar tratamiento sistémico.²⁰⁷

1.2.3.5. Clasificación y Estadificación del CCR

El sistema de clasificación TNM es el que se recomienda en general para uso clínico y científico.²⁰⁸ Sin embargo, la clasificación TNM requiere mejoras continuas.²⁰⁹ La versión 2009 ha introducido cambios significativos basados en la reciente literatura pronóstica (Tabla 6).

- La clasificación pT1, introducida en 2002, ha sido validada en varios estudios y ya no es un asunto de controversia.²¹⁰⁻²¹² A pesar de que ha sido menos estudiada, la estratificación del tamaño tumoral de los tumores T2 ha sido introducida recientemente en la clasificación TNM 2009.²⁰⁸
- Desde la versión 2002 de la clasificación TNM, los tumores renales con invasión de la grasa del seno se han clasificados como pT3a. Sin embargo, los datos acumulados sugieren que la invasión de grasa del seno renal conlleva un peor pronóstico que la invasión de la grasa perirrenal y por lo tanto no deben incluirse en el mismo estadio pT3a.²¹³⁻²¹⁵
- Muchos estudios han sugerido que la invasión suprarrenal tiene un valor pronóstico muy importante y que los CCR con esta característica deben ser clasificados como tumores pT4.^{216,217} Este cambio se ha introducido en la última versión del TNM.²⁰⁸
- En anteriores clasificaciones TNM, el grupo pT3b incluía tanto la invasión de la VR como de la VCI. Como resultado de numerosos estudios sobre el valor pronóstico independiente de la EVT en comparación con la invasión de la VR solo,²¹⁸⁻²²⁰ estos dos grupos se han separado en la última versión de la clasificación TNM.²⁰⁸ En este sentido, nuestro grupo ha publicado recientemente un trabajo de validación de la actual TNM,²⁰⁸ demostrando dichos hallazgos.²²¹
- La precisión de la subclasificación N1-N2 ha sido cuestionada.²²² Para una adecuada estadificación-M de los pacientes con CCR, se debe realizar un estudio pre-operatorio preciso de imagen (en la actualidad, Rx tórax y TAC abdominal).^{187,188}

1.2.4. Situación Específica del CCR con Extensión Venosa

A veces, las especialidades médicas experimentan cambios tan rápidos que modifican sustancialmente el cuerpo de conocimiento de décadas previas. Por tanto, de repente, todos los conceptos tienen que ser revisados. Por desgracia, este no parece ser el caso del CCR con EVT, donde el progreso, aunque existente, parece ser lento. En muchos aspectos persisten, de hecho, las mismas controversias de hace 10 o 20 años respecto a técnicas quirúrgicas, morbilidad y mortalidad en los procedimientos quirúrgicos complejos, y el valor pronóstico del nivel de invasión de la VCI. Es evidente que el CCR con EVT es poco frecuente (4-10% de los casos de CCR), por lo que no estimula la investigación clínica y biológica. El trabajo de Rigaud y cols., ofrece una visión realista y un tanto pesimista del lugar donde estamos hoy en este campo.²²³ En su serie bien documentada, que incluía 40 pacientes intervenidos en la última década, es decir, en la era moderna de las técnicas quirúrgicas y de imagen, los autores informaron que el 37,5% de los pacientes fueron clasificados M1 en el momento del diagnóstico. Entre los pacientes con evidencia de metástasis en el momento de la cirugía (M0), el 40% y el 72%, respectivamente, experimentaron después recidiva local o metástasis a distancia. La morbilidad y los índices de mortalidad perioperatoria fueron del 47,7% y 7,5%, respectivamente. A pesar de tener metástasis a distancia y estar sometidos a cirugía de riesgo, sólo el 47% de los pacientes eran susceptibles de tratamiento sistémico con inmunoterapia. Al final del seguimiento sólo se consideró libre de enfermedad al 2,5% de los pacientes. Esta es una opinión honesta y un reconocimiento terrible de nuestra incapacidad para cambiar la historia natural de esta enfermedad. Por lo tanto, basándonos en este trabajo no es el momento de felicitarnos con las hazañas de la cirugía multidisciplinaria, sino en su lugar, preguntarnos que podríamos hacer para mejorar estos resultados tan pobres.

Tabla 6: Sistema de clasificación TNM 2009²⁰⁸

T	Tumor primario
TX	Tumor primario no puede evaluarse
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor ≤7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón <i>T1a</i> Tumor ≤ 4 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón <i>T1b</i> Tumor >4 cm pero ≤7 cm en su mayor dimensión
T2	Tumor >7 cm en su dimensión mayor, limitado al riñón <i>T2a</i> Tumor >7 cm pero ≤ 10 cm en su mayor dimensión <i>T2b</i> Tumor >10 cm limitado al riñón
T3	Tumor que se extiende a las venas principales o invade directamente la glándula suprarrenal o los tejidos perirrenales, pero no la glándula suprarrenal ipsilateral y no más allá de la fascia de Gerota <i>T3a</i> Tumor que se extiende macroscópicamente a la vena renal, o sus ramificaciones (que contienen músculos) o el tumor invade la grasa perirrenal y/o el seno renal (peripélvico), pero no más allá de la fascia de Gerota. <i>T3b</i> Tumor que se extiende macroscópicamente a la vena cava por debajo del diafragma <i>T3c</i> Tumor que se extiende macroscópicamente a la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava
T4	Tumor que invade más allá de la fascia de Gerota (incluyendo la extensión contigua en la glándula suprarrenal ipsilateral)

N	<i>Ganglios linfáticos regionales</i>
	Ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse
NX	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N0	Metástasis en uno o mas ganglios linfáticos regionales
N1	

M	<i>Metástasis a distancia</i>
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

TNM Grupo Estadificación

Estadio I	T1 N0 M0		
Estadio II	T2 N0 M0		
Estadio III	T3 N0 M0		
	T1, T2, T3	N1	M0
Estadio IV	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

1.2.4.1. Aspectos Biológicos

Es obvio que la biología del CCR con EVT, en concreto, es poco conocida. Por ejemplo, ahora es bien sabido que la histología del CCR se agrupa en tres subtipos principales: CCRc, CCRp y CCRcr, respectivamente, representando el 80 - 85%, 12-15% y 4-5% de los casos.²²⁴ Sin embargo, cabe señalar que la histología del CCR que conduce al desarrollo de un trombo venoso es casi siempre del subtipo de células claras con un componente, a menudo significativo, sarcomatoide. En el trabajo de Rigaud y cols., los CCR, los tumores de conductos colectores y los CCR sarcomatoides representan el 90%, 5% y el 5% de los casos, respectivamente. No se encontraron en esta serie CCR de los subtipos CCRp o CCRcr. Goetzl y cols., en una serie de 56 pacientes, informaron de una distribución; 97% CCRc, 28% CCR sarcomatoide, y ningún CCRp.²²⁵ Del mismo modo, Parekh y cols., en su serie de 49 pacientes fueron clasificados como CCRc, CCR sarcomatoides y CCRp en 42, 4 y 1 caso respectivamente.²²⁶ Es curioso que un subtipo histológico en particular sea el que tiene más tendencia a presentar EVT y proliferar en la luz de un vaso grande cuando se acepta que la histología es impulsada a nivel molecular.²²⁷ No se conoce qué mecanismo molecular es responsable de la invasión vascular. Para mejorar la comprensión de los mecanismos moleculares que conducen a la invasión y progresión venosa, se ha estudiado la expresión del factor de crecimiento endotelio vascular-dependiente (VEGF) según el grado de EVT en el CCR. Al parecer, la expresión tumoral del VEGF estaba elevada de forma similar en todas las etapas de la EVT.²²⁸ y por lo tanto, probablemente no está específicamente asociada dicha progresión a nivel molecular. Rey y cols., han comparado con precisión, utilizando inmunotinción con Ki67, la proliferación entre el tumor primario y el trombo respectivo, así como entre diferentes tipos de trombos tumorales. Parece que la proliferación era constantemente más alta en los tumores con trombo comparándolo con el tumor primario y con la EVT a la VCI en comparación con el trombo aislado en la VR.²²⁹

Todos los principales subtipos histológicos de CCR se pueden extender al sistema venoso. En la serie de UCLA se informó que los CCRc, CCRp, CCR cr, CCR de conductos colectores y CCR indiferenciados, pueden producir EVT.²³⁰ Cabe destacar que otros tumores renal y no renales pueden invadir la VCI o la VR. Así, se ha informado que el carcinoma de células transicionales, el carcinoma suprarrenal, el tumor de Wilms, el cáncer testicular y el angiomiolipoma también pueden producir EVT en la VCI.²³¹⁻²³⁷

1.2.5. Clasificación según nivel anatómico de trombo tumoral. Sistema de estadificación quirúrgica

Dado que la elección del abordaje quirúrgico depende principalmente del nivel de EVT, un sistema de estadificación quirúrgica consistente es clave para la adecuada planificación preoperatoria del paciente. Neves y Zincke (Clínica Mayo) describieron un sistema de clasificación basado en 3 puntos de referencia anatómicos: VR, venas supra hepáticas y diafragma (Fig. 5).²³⁸ y un sistema similar fue propuesto por Novick y cols., (Cleveland Clinic).²³⁹ Estas clasificaciones son las más utilizadas actualmente. Una tercera clasificación fue propuesta por Hinman.²⁴⁰ Recientemente el grupo de la Universidad de Miami, ha descrito una nueva clasificación quirúrgica (Tabla 7).²⁴¹

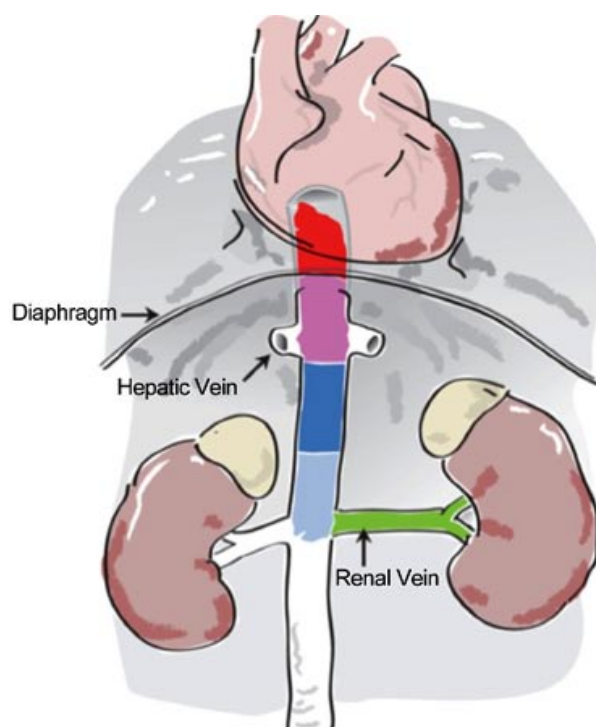
1.3. Tratamiento Quirúrgico

1.3.1. Técnicas quirúrgicas según nivel anatómico del trombo tumoral

1.3.1.1. Abordaje abierto

1.3.1.1.1. Evolución histórica en la descripción del nivel anatómico del trombo

La técnica quirúrgica viene dictada por el nivel anatómico de la localización del trombo tumoral. Por lo tanto, es indispensable determinar e individualizar la extensión de la VCI afectada por el



Prognostic and surgical staging systems of IVC tumor thrombus

Anatomic landmark	Staging Systems				
	TNM	Neves	Novick	Hinman	Robson
Renal Vein	T3b	0	I	I	IIIa
VC < 2cm above RV		I	II		
VC > 2cm above RV and below hepatic veins		II			
VC above hepatic veins and below diaphragm		III	III	II	
VC above diaphragm	T3c	IV	IV	III	

Figura 5: Representación visual de las clasificaciones de Neves-Zincke, Novick, Hinman y Robson.

Tabla 7. Estadificación del nivel de trombo en el CCR

Nivel del Trombo Tumoral	Descripción Clínica
I	Extensión solamente a la vena renal
II	Extensión a la VCI infrahepática
III	Extensión a la VCI intrahepática
IIIa*	Extensión a la VCI intrahepática (por encima del borde del hígado, por debajo del nivel de las venas suprahepáticas)
IIIb*	Extensión a la VCI hepática
IIIc*	Extensión suprahepática, infradiafragmática
IIId*	Extensión suprahepática supradiafragmática, infra atrial
IV	Extensión atrial

*Adaptado de Ciancio et col,²⁴¹

trombo. Pritchett y cols., identificaron tres grupos o niveles de afectación, a saber, trombo subhepático, trombo que se extiende en la vena cava intra o retrohepática por debajo del diafragma, y trombo supra diafragmático.¹⁸

Wilkinson y cols., clasificaron el trombo en la VCI en Tipo 1 -Afectación de la VR (Fig 6 a y b);Tipo 2-VCI por debajo del diafragma (Fig. 7 y 8), y Tipo 3- Supradiafragmático.²⁴² (Fig.9)

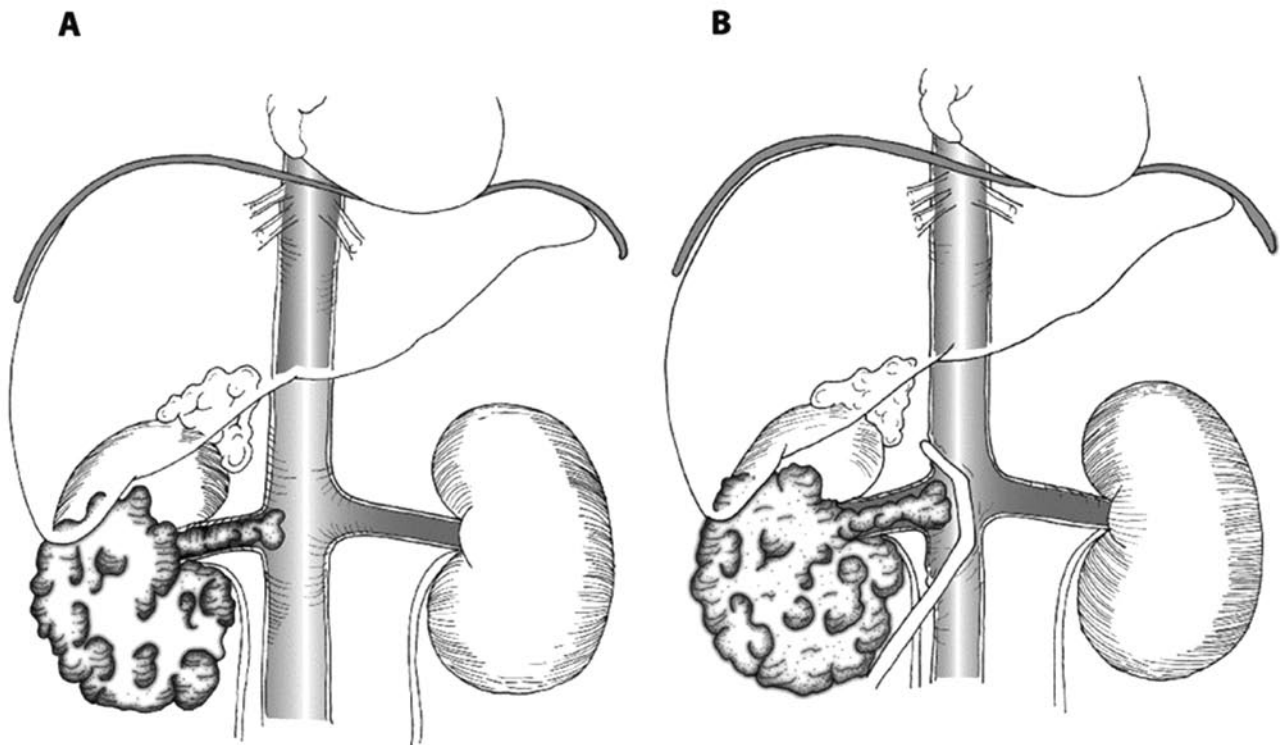


Figura 6: Trombo en Vena Renal. Técnica Quirúrgica.

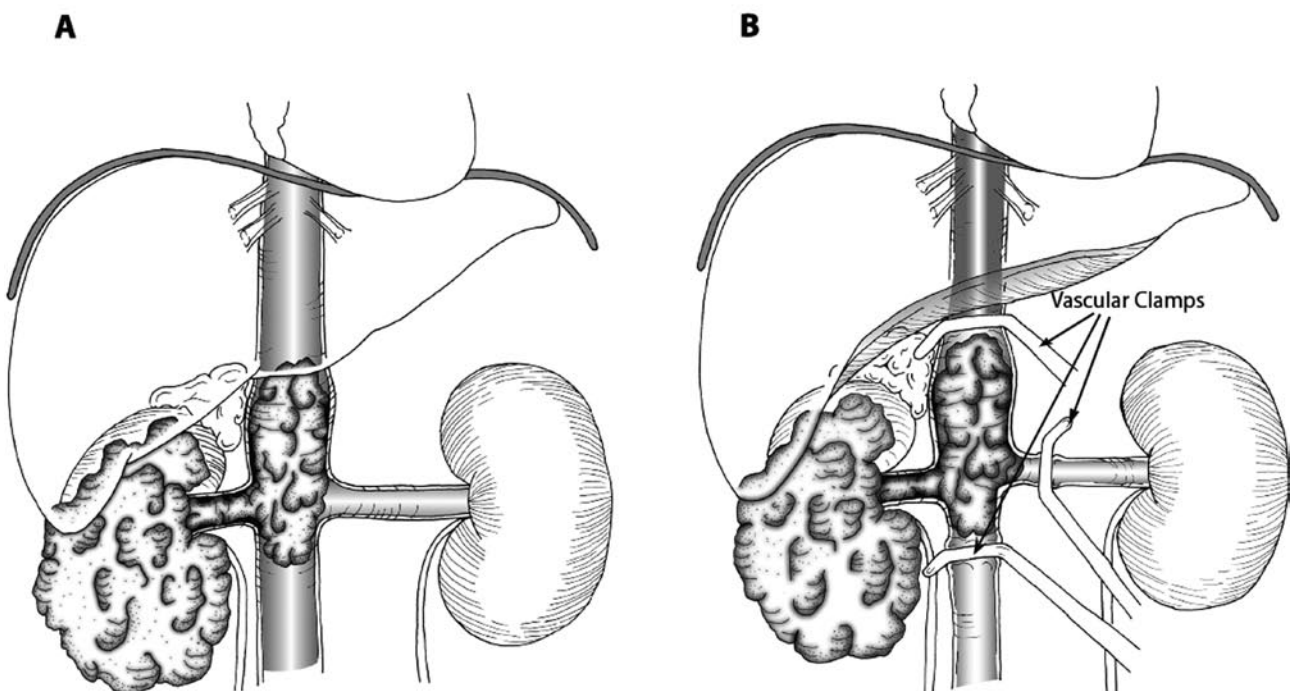


Figura 7: Trombo en VCI Infrahepático. Técnica quirúrgica.

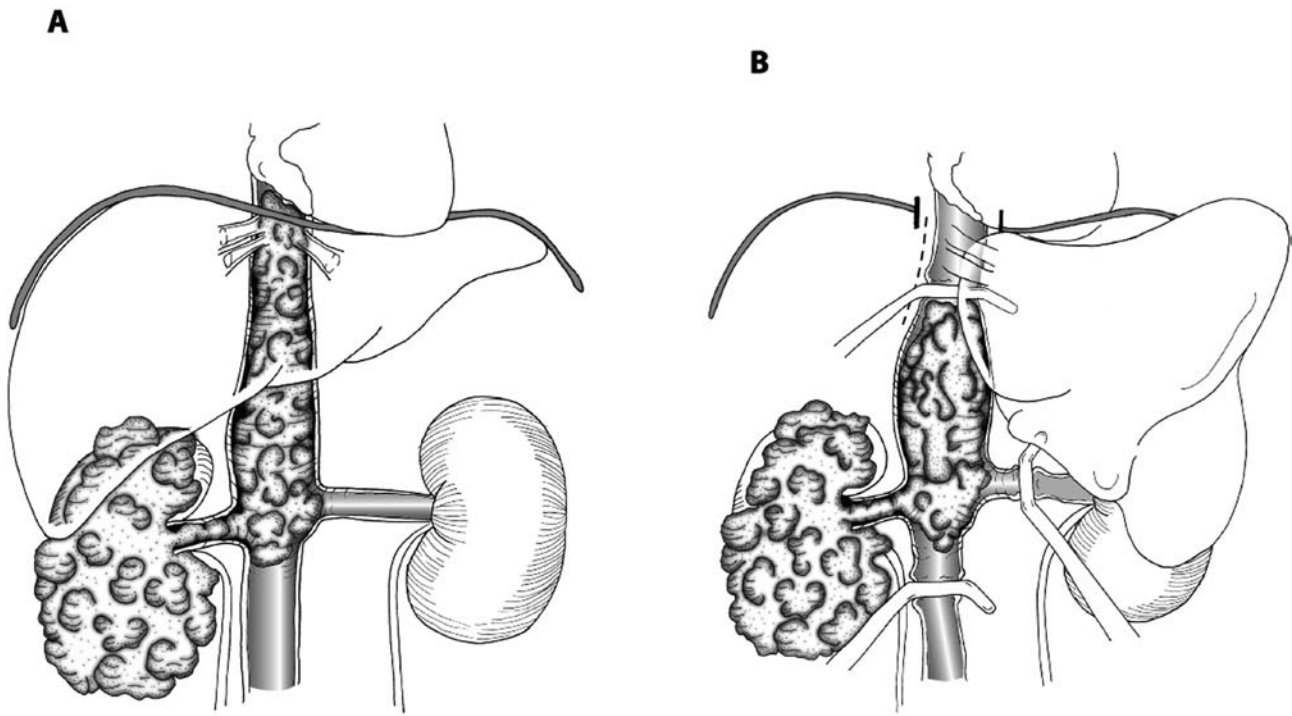


Figura 8: Trombo en VCI retrohepático. Técnica quirúrgica.

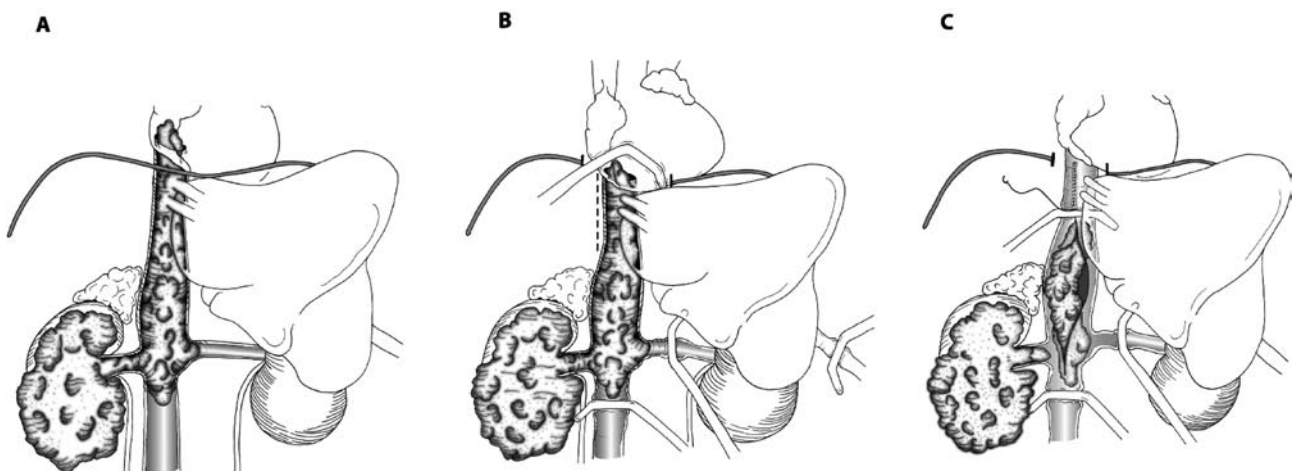


Figura 9. Trombo en Aurícula. Técnica quirúrgica vía abdominal²⁴¹.

Libertino y cols., han redefinido esta clasificación en dos grandes grupos, a saber, infradiafragmático y supradiafragmático.²⁴³ El grupo supradiafragmático se dividió en intracardiaco e intrapericárdico, mientras que todos los trombos infra diafragmáticos pueden localizarse por encima o por debajo de las venas suprahepáticas (VSH). La clasificación de la Clínica Mayo utilizó 4 grupos: VR, infrahepático, intrahepático y auricular.²³⁸

Independientemente de la clasificación, es evidente que la referencia anatómica de su situación en relación con las VSH (por debajo o por encima) plantea un desafío particular, debido al limitado acceso y a la dificultad del control vascular de este segmento de la VCI.

Stief y cols., estratificaron la extensión en la VCI en dos tipos dependiendo de la necesidad o no de parada circulatoria.²⁴⁴

- El tipo 1 incluye extensión trombótica dentro de la cava con un margen craneal infrahepático. Estos pacientes no requieren parada circulatoria
- El tipo 2 se divide en 2a y 2b:
 - o El tipo de trombo 2a no tiene extensión suprahepática sino infradiafragmática o extensión supradiafragmática de un trombo flotante libre. En estos pacientes, no suele ser necesaria la parada circulatoria
 - o El tipo 2b implica la VCI suprahepática, las VSH o la aurícula derecha y estos pacientes tienen un alto riesgo de trombo-embolismo. En estas situaciones, suele ser necesaria la parada circulatoria

En 1988 Belis y cols., sugirieron una clasificación simple de EVT en la VCI en dos niveles con dos abordajes quirúrgicos basados en el estudio preoperatorio mediante RMN.

- 1: Por debajo de las VSH precisando abordaje transabdominal
- 2: Afectando o por encima de las VSH con necesidad de circulación extracorpórea (CEC), hipotermia profunda y parada circulatoria.²⁴⁵ Belis y cols., en este sentido, hicieron hincapié en la importancia de la evaluación y tratamiento cardiovascular preoperatorio, incluyendo la endarterectomía carotídea y la angioplastia coronaria transluminal percutánea si fuera necesario, para disminuir el riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebro vascular.

1.3.1.1.2 Evolución histórica en la técnica quirúrgica

En 1688 Blancardus describió la afectación tumoral de la VCI.²⁴⁶ A excepción de los pocos casos esporádicos de extirpación exitosa de la EVT en la VCI, de Berg,²⁴⁷ Rehn,²⁴⁸ y Walters y Priestley,²⁴⁹ esta intervención se consideraba de poco interés ya que la mortalidad operatoria era excesiva. Por otra parte, no existía un sistema de estadificación, y muchos médicos de la época llegaron a la conclusión que la extensión en la VCI era sinónimo de una etapa incurable de la enfermedad.

El otro factor limitante, para despertar el interés por esta técnica quirúrgica, fue la falta de conocimiento preoperatorio preciso, en cuanto a la presencia y extensión del trombo en la VCI. En 1949, Robson definió la estadificación del CCR y refrendó la incisión tóraco-abdominal a través de los espacios intercostales 9º o 10º.²⁵⁰ El mismo autor, adoptó como abordaje de rutina en la mayoría de los CCR la incisión tóraco-abdominal. Este enfoque le permitió realizar linfadenectomías loco-regionales (en el 22,5% de sus casos), así como realizar una ligadura precoz del pedículo renal antes de la manipulación extensa, extraer el riñón con su envoltura de grasa perirrenal (grasa de Gerota) y fascia de Gerota, y proporcionar una exposición adecuada de la VCI (Principios de Robson).

En 1970, Marshall y cols., presentan su experiencia con el tratamiento quirúrgico del CCR con EVT en 4 casos.²⁵¹ Estos casos fueron presumiblemente abordados a través de una incisión en la línea media (xifopubiana). En el primer caso, comunicaron que se produjo el tumor un fenómeno de succión al abrir la VCI para la extracción del trombo, sin haber realizado control vascular de la misma ni de la VR contralateral. Tras ello, los autores expresaron su preocupación por el embolismo aéreo y colocaron al paciente en posición de Trendelenburg.

En el siguiente caso, colocaron torniquetes por encima y por debajo del trombo en la VCI antes de la extracción del mismo. Poco tiempo después, el paciente presentó una parada cardio-respiratoria y tras realizar una incisión en la arteria pulmonar encontraron un trombo (embolo) impactado en la misma. Por tanto, incluso con las precauciones adecuadas, no pudieron evitar una embolia tumoral. Ya en 1924, Judd y Scholl describieron experiencias similares de embolismo pulmonar.²⁵²

De nuevo Marshall y cols., comunicaron su experiencia con su tercer paciente en el cuál la venocavografía preoperatoria mostraba un trombo tumoral por encima del diafragma.²⁵¹ Se realizó CEC. Después del control del segmento intrapericárdico de la vena cava, el retorno se produjo a través de 2 catéteres femorales al corazón mediante una cánula en la vena cava superior, sin otra asistencia extracorpórea y sin hipotensión. Este trabajo puede representar el primer caso de CEC sin bomba (by-pass veno-venoso).

El caso número 4 fue tratado de manera similar con adecuada oclusión de la VCI por encima y por debajo del trombo. No se utilizó CEC y la VR contralateral fue ocluida, lo que causó una insuficiencia renal postoperatoria transitoria. Retrospectivamente Marshall y cols., pensaron que habría sido mejor ocluir temporalmente la arteria renal en vez de la vena en el lado contralateral.²⁵¹

Heaney y cols.,²⁵³ describieron la oclusión de la VCI en el pericardio, así como el clampaje aórtico, por debajo del diafragma para evitar el bloqueo de sangre en las extremidades inferiores y en el sistema portal. También limitaba la hemorragia de las VSH que desembocan en la VCI abierta.

En 1971 Skinner y cols., concluyeron que el manejo adecuado del CCR y EVT debía incluir una adecuada evaluación angiográfica preoperatoria del tumor y el trombo, realizar un buen control de la VCI o aurícula derecha proximal al tumor para evitar embolización intraoperatoria y realizarlo mediante abordaje tóracoabdominal.²⁵⁴ Describieron una técnica para casos con trombo intraatrial realizando un clampaje lateral de la aurícula mediante un clamp Satinsky. A continuación, se abría la VCI por debajo del diafragma y se utiliza un catéter de balón de Fogarty para extraer el trombo tumoral de la aurícula.

En 1972 Lomé y Bush describieron los resultados de una técnica experimental que implica la resección de la VCI en los casos de CCR y EVT.²⁵⁵ Se llevaba a cabo en perros una nefrectomía izquierda con resección en bloque de la VCI por debajo del hígado hasta la bifurcación ilíaca, y se realizaba una anastomosis venosa renoportal continua en el riñón contralateral. Se hizo un seguimiento a los perros durante 9 meses. Este grupo no detectó ni efectos adversos sobre la función renal ni anomalías histológicas después de la anastomosis venosa renoportal. Llegaron a la conclusión que en pacientes seleccionados, tales nefrectomías radicales extensas podrían aumentar la supervivencia si el CCR afectaba a la VCI mediante trombo neoplásico o invasión directa de su pared.

En 1975, Cole y cols., publicaron un caso de CCR y EVT tratado mediante nefrectomía y resección de la VCI.²⁵⁶ Una revisión de la literatura en ese momento reveló siete casos anteriores. Aunque la morbilidad postoperatoria fue mínima, sólo un paciente sobrevivió más de 2 años. Todos los pacientes con metástasis en el momento de la cirugía fallecieron en el plazo de 1 año. Cole y cols., advirtieron que la duración y calidad de la supervivencia prevista debe ser sopesada cuidadosamente antes de realizar este procedimiento quirúrgico tan agresivo. En el mismo año Freed y Gliedman describieron una técnica que utilizaba un catéter de Foley para extraer el trombo a través de un cavotomía, seguido de la aplicación inmediata de un clamp vascular en la VCI.²⁵⁷ Este procedimiento fue acompañado por la hemorragia controlada de la sangre venosa procedente de la VCI después de la trombectomía, que se creía que era útil para "lavar" cualquier resto trombótico.

En 1978 Abdelsayed y cols., informaron de su experiencia en CCR y EVT en 12 pacientes.²⁵⁸ Seis pacientes fueron sometidos a una incisión tóraco-abdominal, mientras que al resto se les abordó por vía abdominal. Este grupo dividió el manejo de estos casos en 3 grupos, a saber, infrahepático, hepático y suprahepático. Todos los pacientes fueron sometidos a una venocavografía antes de la intervención. En los casos infrahepáticos, se ligó la arteria renal y se separó el uréter. La VCI se disecó cefálica y caudal a las venas renales y se expuso la VR en el lado no afectado. Se aplicaron clamps vasculares en la VCI caudal a la VR, cefálica al trombo tumoral y en la VR no afectada. Entonces, la VR del riñón afectado fue circularmente incidida en su unión con la VCI. Se ejerció una

suave tracción sobre la masa, extrayendo el trombo. Luego se reparó rápidamente la incisión de cavotomía con una sutura continua 5-0. En los casos hepáticos si el trombo se extendía a las VSH, pero no por encima de ellas, el abordaje fue similar a la de la extensión infrahepática excepto que la VCI se controló por debajo de las VSH. Abdelsayed y cols., recomendaron la exposición tóraco-abdominal para esta maniobra y la división del diafragma.²⁵⁸ En los casos suprahepáticos, se abrió el pericardio a través de una incisión tóraco-abdominal o esternotomía media y se controló la VCI a ese nivel, recomendando también la maniobra de Pringle para el control de la circulación hepática. Esta maniobra, que fue descrita por Pringle en 1908, fue utilizada durante la resección electiva del hígado.²⁵⁹ Abdelsayed y cols., informaron por primera vez de su uso para la resección de CCR con EVT.

McCullough y Gittes publicaron 4 de pacientes con CCR y EVT en los que se resecó la VCI. Todos los pacientes tenían el tumor en el lado derecho.²⁶⁰ Se resecó la VCI por debajo de las VSH y unieron la VR izquierda sin ningún efecto negativo en 3 de los 4 pacientes.

En el año 1978 Schefft y cols., publicaron su experiencia con 21 pacientes con CCR que se extendía a la VCI.²⁶¹ Realizaron una incisión subcostal transperitoneal en la mayoría de los casos. En algunos pacientes se realizó una esternotomía media además de la incisión subcostal. Seis pacientes fueron sometidos a resección de la VCI. Schefft y cols., utilizaron sistemáticamente la embolización preoperatoria. En 1979, Cummings y cols., describieron una nueva técnica de trombectomía, en la que se logró el aislamiento vascular de la VCI desde la aurícula derecha a la pelvis mediante la detención temporal de la circulación la parte inferior del cuerpo.²⁶² Extirparon un trombo neoplásico de la VCI intrapericárdica bajo visión directa con una hemorragia mínima.

En 1966, Heaney y cols., habían descrito previamente esta nueva técnica.^{253,263} Se realizó una incisión en la línea media abdominal que se amplió cefálicamente con una esternotomía. El hígado se movilizó para exponer la VCI retrohepática. La triada portal fue expuesta en el hilio hepático. Se colocaron cintas vasculares en el segmento intrapericárdico de la VCI y en la VCI distal al inicio del trombo. Se expuso la aorta abdominal en el hiato aórtico. El paciente fue colocado a 20 grados posición de Trendelenburg y se procedió a un clampaje cruzado de la aorta.

Cuando la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar, (monitorizada por un catéter de Swan-Ganz) aumento hasta 15 mm. Hg y la presión arterial sistólica fue de 120 mm. Hg se apretó la cinta del segmento intrapericárdico de la VCI y la de la VCI además de colocar un clamp en las VSH. A continuación se realizó la cavotomía. Se introdujo un catéter de Foley 20Fr por la VCI hasta que la punta era palpable por encima del vértice del trombo tumoral en el pericardio. El trombo tumoral fue extirpado intacto con una suave tracción hacia abajo, seguido por compresión manual de la VCI. La VCI se lavó vigorosamente con agua estéril. Se colocó un clamp de Satinsky a través de la incisión de la vena cava. Se liberaron primero los clamps vasculares de las venas cava distal y hepáticas para permitir que el aire y los desechos escaparan a través de la cavotomía. Se restableció la circulación liberando la vena cava intrapericárdica y luego los clamps aórticos. A continuación se cerraron las incisiones.

En 1979, Clayman y cols., describen su abordaje de este tipo de tumores.²⁶³ Resaltaron la importancia de la circulación colateral, no sólo de la VR obstruida por el tumor sino también del riñón no afectado ni obstruido. Cinco de sus seis pacientes tenían un trombo afectando la VCI infradiaphragmática. Su abordaje a los trombos en aurícula fue a través de una incisión tóraco-abdominal. Estaban a favor de una incisión en la línea media porque evita la pérdida de sangre desde las superficies colaterales abdominales, llenas de sangre, y las venas intercostales. Su experiencia fue que la pérdida de sangre con un abordaje abdominal supino fue la mitad que con el abordaje tóraco-abdominal. La incisión en la línea media también permite la exploración abdominal en la enfermedad metastásica y que podría extenderse cefálicamente para crear esternotomía si se re-

quiere CEC. Además, con el paciente en decúbito supino en vez de posición lateral, la posibilidad de parada cardíaca por obstrucción aguda del trombo de la válvula tricúspide es menos probable. Se refirieron a una técnica de movilización hepática por la que el hígado se rota hacia el lado izquierdo del abdomen para exponer la VCI retrohepática inferior.

Esta técnica fue descrita por primera vez por Langenbuch,²⁶⁴ en 1894, y se ha utilizado ampliamente para obtener una adecuada exposición del retroperitoneo.

En 1980 Novick y Cosgrove publicaron su abordaje en casos de trombo que ocupaba la aurícula derecha.²⁶⁵ Volvieron a insistir en la importancia de una evaluación preoperatoria precisa de la extensión supra-diafragmática de la enfermedad. Se abordó el abdomen a través de una incisión subcostal bilateral. El riñón se movilizó, a excepción de su pedículo, de la VCI. El pericardio se abrió a través de una esternotomía media. El corazón fue canulado con el retorno arterial colocado en la aorta ascendente y cánulas de drenaje venoso colocadas en la vena cava superior y vena femoral común. El paciente entraba en CEC y con ventilación de la aurícula izquierda a través de la vena pulmonar superior derecha. Se aplicó un torniquete alrededor de la cánula de la vena cava superior y la VCI se clampó por debajo de la VR. Se realizó un clampaje cruzado de la aorta y se inyectó una solución cardioplejica fría en la raíz aórtica para inducir un paro cardíaco. La aurícula derecha se abrió a través de una incisión de 4 cm. El trombo tumoral intra-auricular fue visualizado y diseccionado en su entrada en la aurícula derecha. La atención se redirigió al abdomen, donde se clampó la VR contralateral. Se realizó una incisión circunferencial de la VR afectada en su unión con la VCI y se extrajo el trombo tumoral. A través de la cavotomía se colocó un catéter de Foley 24Fr hasta la aurícula derecha. Se infló el balón y se extrajo cuidadosamente, eliminando el trombo con él. Se confirmó la extirpación mediante inserción de los dedos en la VCI por encima y por debajo del diafragma. Hubo hemorragia activa de las VSH, que requirió transfusión. Se cerraron la atriectomía y la cavotomía y se retiró al paciente la asistencia circulatoria.

Según Novick y Cosgrove el abordaje quirúrgico se determina por la presencia o ausencia de tumor intra-auricular en el tratamiento de un trombo tumoral supra-diafragmático.²⁶⁵ Cuando el tumor se encuentra en la aurícula derecha, se recomienda CEC con atriectomía como una condición necesaria complementaria para la extirpación completa y segura del trombo. Cuando es necesaria la CEC, se abogó por esternotomía media, ya que proporciona una exposición óptima y se puede combinar con una incisión de línea media o subcostal bilateral.

Cuando no hay tumor auricular, la VCI intrapericárdica puede ser temporalmente ocluida y se puede extraer el tumor sin bypass. Para este procedimiento se abogó por una incisión tóraco-abdominal. Un aspecto técnico importante de su abordaje fue la movilización renal antes de la CEC ya que el paciente no recibía heparina sistemáticamente durante la NR y, así, se evitó una hemorragia excesiva durante el tiempo de nefrectomía. Previamente a la CEC se realizó una cuidadosa hemostasia retroperitoneal.

Un año más tarde Kearney y cols., publicaron los resultados en 24 pacientes con CCR y EVT.²⁶⁶ Todos los pacientes fueron sometidos a NR y trombectomía a través de una incisión tóraco-abdominal. Describieron la extracción del trombo tumoral por medio de una técnica abierta o cerrada. La técnica cerrada implicó resección de la VCI con el trombo tumoral sin tratar de extraer el trombo de la incisión de la cavotomía. La resección de la VCI no fue factible cuando el trombo tumoral se extendía por encima de las VSH. En estos casos se recomendó una cavotomía y una técnica mediante catéter de Foley o compresión del hilio hepático para disminuir la hemorragia hepática. Hicieron hincapié en la importancia de drenaje venoso colateral renal. Mantuvieron que la VR derecha no afectada se mantendría mejor con anastomosis reno-portal, mientras que la VR izquierda no afectada podría ser ligada con una morbilidad mínima.

En 1983 Vaislic y cols., abogaron por la CEC y la parada en hipotermia profunda cuando existe implicación de la aurícula derecha.²⁶⁷ A pesar de que habían utilizado esta técnica de forma rutinaria desde 1973, este trabajo fue uno de los primeros en documentar la eficacia y seguridad del procedimiento, sin muertes intraoperatorias ni complicaciones postoperatorias.

En 1984, Marshall y cols., describieron una nueva técnica usando hipotermia, parada cardiaca y exanguinación temporal combinado con CEC para crear un campo exangüe que permita la trombectomía en el CCR con afectación de la aurícula derecha.²⁶⁸ Se accedió al corazón por medio de una incisión tóraco-abdominal derecha a través del quinto espacio intercostal. Se separó el diafragma, se movilizó el tumor renal y posteriormente se ligó la arteria renal. El hígado se movilizó hacia el tórax. Se seccionaron las venas lumbares y la VCI se movilizó al nivel de las VSH. El pericardio se abrió lateral y anterior al nervio frénico derecho. Se inició la CEC y se enfrió al paciente a 19.5° durante un intervalo de 25 minutos. La cabeza fue colocada en hielo para mayor refrigeración. Entonces se interrumpió la circulación. El paciente fue exanguinado al oxigenador y se abrió la VCI. Se realizó una incisión en la vena cava sólo por encima de la VR izquierda hasta justo debajo de las VSH. Se abrió la aurícula derecha y se extirpó el tumor. Una irrigación copiosa permitió la inspección del interior de la pared de la VCI, las VSH y la VR contralateral. Se cerraron la aurícula derecha y la vena cava y el paciente fue reanimado después de invertir la derivación. Este grupo indicó que la hipotermia, parada cardiaca y exanguinación temporal del paciente después de la colocación del bypass parecía una excelente solución que permitía una cuidadosa disección dentro de la VCI en un campo exangüe. Además, las células tumorales no entran en la circulación, reduciendo, teóricamente el riesgo de diseminación tumoral.

En 1986, Wilkinson y cols., debatieron la necesidad de CEC como un complemento importante para reseca trombo tumorales supradiafragmáticos.²⁴² Con otras técnicas la embolia pulmonar intraoperatoria era un riesgo y había producido varios fallecimientos intraoperatorios. Este grupo propuso algunas directrices para la anestesia y la CEC. El anestesista debe tener conocimiento previo de la extensión del tumor y estar bien versado en posibles alteraciones fisiopatológicas y hemodinámicas, y posibles complicaciones. La CEC debería estar disponible en todos los casos en los que el trombo tumoral se extiende por encima de las VSH.

El tumor confinado a la VR o sólo a una pequeña porción de la VCI no requiere derivación cardiopulmonar y los pacientes pueden ser colocados en posición lateral o tóraco-abdominal. Durante la cavotomía sin CEC, el paciente debe ser colocado en la posición de Trendelenburg y se debe mantener ventilación con presión positiva para evitar la embolia pulmonar. Si se realiza CEC, la técnica debe incluir parada circulatoria e hipotermia moderada a -1,1°C, porque puede ser necesario el clampaje cruzado de la arteria pulmonar y la aorta para prevenir la embolización. Se aconsejó insertar un filtro en el orificio de la VCI durante la CEC cardiopulmonar para evitar la embolia. Además, la autotransfusión intraoperatoria está contraindicada debido al riesgo de diseminación de las células tumorales viables.

En 1986, Giuliani y cols., presentaron sus resultados del tratamiento quirúrgico en 28 pacientes con CCR y EVT.²⁶⁹ Su estrategia quirúrgica dependía del riñón afectado y del nivel de EVT en la VCI. Cuando el tumor afecta la VR o la VCI infrahepática, la operación se llevó a cabo a través de un abordaje transperitoneal anterior con un control óptimo de la VCI. Cuando se extendió hasta la VCI retrohepática, se recomendó una incisión tóraco-abdominal o esternotomía media para los tumores del lado derecho e izquierdo respectivamente. De forma rutinaria rotaron el hígado fuera del diafragma separando el ligamento triangular y falciforme. Se logró el control proximal de la VCI a través de una incisión del pericardio con un torniquete. Se menciona el uso de un filtro en la VCI para prevenir la embolia pulmonar intraoperatoria así como el uso de la maniobra de Pringle. Realizaron CEC rutinariamente cuando los tumores se extendían a la aurícula derecha. Se optó por la cavectomía en el caso de afectación de la pared de la vena cava. Sin embargo, expresaron

su dificultad con la resección de la pared de la vena cava cuando el tumor se extendía a las VSH, ya que podría causar síndrome de Budd-Chiari (Trombosis de las VSH).

En 1986 Pritchett y cols., presentaron su experiencia con la resección del trombo tumoral, en los distintos niveles de la VCI.¹⁸ Se utilizó un abordaje tóraco-abdominal derecho, extirpando la octava costilla empezando en la línea axilar media, extendiéndose a través de la unión costochondral en el epigastrio y con una incisión de la línea media por debajo del ombligo. Excepcionalmente, en tumores de gran tamaño originados en el riñón izquierdo, la incisión se extendió a través de la línea media a la región subcostal izquierda con una extensión vertical a la línea media inferior en forma de T. A fin de facilitar la precoz ligadura de la arteria renal.

Además de la técnica de resección del trombo, Pritchett y cols., recomendaron la administración rutinaria de manitol antes de obstruir la VR contralateral y un clamp vascular de Fogarty en la arteria renal contralateral para evitar la congestión venosa, especialmente para tumores del lado izquierdo. No eran partidarios de un catéter de Swan-Ganz cuando había extensión auricular por temor a desplazar el trombo. También recomendaron el control total del trombo entre éste y el ventrículo derecho durante su extracción.

En 1987, Libertino y cols., apoyaron el uso de CEC para trombos tumorales con afectación de la aurícula derecha.²⁷⁰ Su incisión de elección fue un Chevron combinado con una esternotomía media. Hicieron hincapié en la importancia de evitar la oclusión de la VR contralateral para reducir al mínimo la insuficiencia renal y diálisis postoperatorias. En su experiencia, el CCR raras veces infiltró la pared de la VCI y, por lo tanto, rara vez necesitaron una resección cilíndrica de la VCI. Prefirieron la reconstrucción de la VCI tras la cavectomía parcial.

En un trabajo de 1988 Marshall y cols., resumieron un argumento de peso a favor de la CEC, hipotermia, parada cardíaca y exanguinación en pacientes con trombo tumoral por encima de las VSH.²⁷¹ Novick, en un comentario editorial escribió, "la aplicación de la CEC y la hipotermia en pacientes con trombo tumoral en la VCI suprahepática es un importante avance que ha mejorado la seguridad y la eficacia técnica de una tarea quirúrgica difícil". En otro editorial, Zinman comentó que la esternotomía media combinada con una incisión abdominal transversal superior era una incisión más flexible que la tóracotomía derecha y ofrecía una mayor exposición para la disección retroperitoneal, sin necesidad de una incisión diafragmática amplia. Además, sostuvo que la exposición anterior permite un control rápido de la porción infrarrenal de la VCI y la colocación inmediata de un clip Adams-DeWeese alrededor de la sección supradiafragmática de la VCI, lo que eliminaría la posibilidad de embolias tumorales durante la manipulación inicial del tumor. Recomendó completar la disección antes de la administración de heparina y que se iniciara el paro circulatorio. Se debe controlar la cavotomía por medio de un clamp lateral después que se ha restaurado la circulación cerebral, ahorrando, por tanto, minutos de tiempo de isquemia crítica.

En 1989, Hartman y cols., describieron una técnica de examen de la VCI con fibra óptica durante la parada circulatoria.²⁷² La ecocardiografía transesofágica fue descrita por Treiger y cols., en 1991 como una técnica de diagnóstico preciso para determinar el alcance del trombo.²⁷³ Se utilizó un transductor de ecocardiografía de 5 MHz colocado en un gastroscopio. La ecocardiografía transesofágica mostró la extensión superior de un trombo dentro de la cava durante la cirugía a tiempo real. Por otra parte, una visión transesofágica de las cuatro cavidades cardíacas delineó la extensión del trombo auricular.

En 1991, Stewart y cols., presentaron su experiencia con trombectomía cavoatrial del tumor mediante CEC sin parada circulatoria.²⁷⁴ Todos los tumores fueron expuestos a través de una esternotomía media combinada con una laparotomía media. La nefrectomía se realizó después de controlar la VCI intrapericárdica. El hígado se movilizó a la izquierda del paciente y el diafragma se separó

en el tendón central. Se expusieron las secciones infrahepática, retrohepática y suprahepática de la vena cava inferior y se confirmó el nivel del trombo. Cuando fue necesario, se inició la CEC.

La trombectomía tumoral se realizó a través de incisiones en la VCI infrahepática y en la aurícula derecha. La succión de la cardiotoromía se utilizó para aspirar el retorno venoso hepático y del seno coronario. El tumor fue disecado de la VCI y de la aurícula derecha. Todos los orificios de las VSH fueron inspeccionados y ocasionalmente, se realizó la maniobra de Pringle para permitir una mejor visualización. Solamente se realizó parada circulatoria cuando no fue posible tener una correcta visualización. La cavotomía y atriotoromía fueron cerradas después de que el aire fuera expulsado de la aurícula derecha y de la VCI.

En 1994, Marsh y Lange aplicaron las técnicas de trasplante hepático y extracción de órganos abdominales en casos difíciles de tumores urológicos en el compartimento superior del abdomen.²⁷⁵ El paciente fue colocado en decúbito supino con los brazos extendidos. Se realizó una incisión subcostal bilateral de aproximadamente dos dedos de ancho debajo del reborde costal y extendida lateralmente con la línea axilar media en el lado de la lesión. Se hizo una extensión cefálica en forma de T hasta el xifoides, para proporcionar la exposición del hígado y el diafragma anterior. Un separador de Olivier (Copharm, Abcoude, Holland) y un Iron Intern (Automated Medical Products, New York), proporcionaron la exposición de la parte superior del abdomen. El hígado se movilizó utilizando la técnica descrita por Langenbuch.²⁶⁴ El bazo y el páncreas se movilaron en el CCR con afectación de la VCI desde el lado izquierdo, aplicando técnicas utilizadas durante la obtención del segmento pancreático duodenal para el trasplante de páncreas. Se colocó un clamp Adam-DeWeese por encima del trombo como un complemento útil antes de manipular el hígado, el tumor o la VCI. Se creó una ventana en el diafragma en la línea media, medial al foramen de la VCI, proporcionando un abordaje al pericardio anterior, evitando, así estructuras vitales tales como el nervio frénico. Tras el examen del trombo y la colocación de un clamp Adam-DeWeese, se rodeó la VCI. En un trombo de VCI de gran tamaño, se colocó un bypass veno-venoso (BPVV) desde la vena safena a la vena axilar, utilizando derivaciones de Gott de 7 mm.

En 1994 Swierzewski y cols., indicaron ciertos principios que rigen la cirugía del CCR con EVT, independientemente del nivel del trombo.²⁷⁶ De acuerdo con este grupo, esta cirugía es principalmente de vena cava y, por tanto, el abordaje debe ser por el lado derecho, incluso si el trombo se originó en el lado izquierdo. Su abordaje fue por medio de una incisión tóraco-abdominal derecha a través del espacio intercostal 8º o 9º. Aconsejaron una mínima manipulación de la VCI y la VR hasta que se colocara temporalmente un clamp tipo Adam-DeWeese en la vena cava por encima del trombo tumoral. Cuando se necesite una cavotomía, el cirujano debe controlar la VCI por encima y por debajo del trombo.

En 1998, Fitzgerald y cols., publicaron un abordaje de mínimo acceso con CEC, mientras que se procede a la resección de un CCR con afectación de la aurícula derecha.²⁷⁷ Se utilizó la incisión de Chevron para movilizar el riñón con el tumor. La VCI se expone hasta el diafragma (maniobra Langenbuch). El paciente fue preparado para la CEC y parada circulatoria. Fitzgerald y cols., utilizaron una técnica mínimamente invasiva, con una incisión paraesternal derecha hasta exponer la aurícula derecha. Se realizó una incisión en la piel de 8 cm., sobre las 3ª y 4ª costillas, que se resecaron. Se abrió el pericardio, exponiendo la aurícula derecha, la aorta y la vena pulmonar superior derecha. Bajo la clavícula derecha, se realizó otra incisión en la piel de 5 cm. para exponer la arteria subclavia derecha. Se colocó una cánula arterial en la arteria subclavia derecha para la entrada. Se insertó en la aurícula derecha, una cánula venosa de 2 fases, con la punta oscilando en la vena cava superior. Se colocó al paciente en CEC y se le enfrió por debajo de 20°C. Se logró la parada circulatoria, abriendo y explorando la aurícula derecha. Se abrió la vena cava anterior justo por debajo del diafragma al ostium de la VR y se extrajo el trombo. Después de la reconstrucción de la VCI y del cierre de la atriotoromía el paciente fue calentado y retirado de la CEC.

En el año 2000 Belis y cols., se opusieron a la práctica de la movilización completa del riñón antes de la CEC para reducir al mínimo el tiempo de isquemia.²⁷⁸ Creían que se podría aumentar el riesgo de embolización del tumor antes del control vascular. Así, describieron una técnica que permite un control vascular completo antes de la manipulación renal y no aumenta significativamente el tiempo de parada circulatoria o hemorragia.

En el año 2000 Ciancio y cols., describieron la técnica que incluye una completa movilización hepática a través de una incisión en “estrella de Mercedes” y el uso del separador de Rochard como una técnica útil para acceder a la VCI retrohepática (Fig.9).²⁷⁹ Este procedimiento obviaba la necesidad de una esternotomía porque la mayoría de sus pacientes tenía afectación auricular de extensión mínima. El tumor con afectación intracardiaca fue manejado generalmente, exprimiendo el trombo en la VCI subdiafragmática bajo control de ecocardiografía transesofágica. Afirmaron que el BPVV (vena femoral a vena axilar) se puede utilizar con eficacia en estos casos cuando es necesario. La CEC con parada circulatoria se debe reservar para los pacientes con trombo tumoral intracardiaco extenso.

1.3.1.1.3 Principios quirúrgicos

Después de una completa y adecuada evaluación muy individualizada para determinar el nivel exacto de EVT, se debe formular una estrategia quirúrgica para determinar el tipo de incisión, y la necesidad de procedimientos y/o maniobras de derivación especiales.

Los pasos importantes para la nefrectomía radical con EVT en la VCI deben incluir:

- Exposición del hilio renal
- Ligadura precoz de la arteria renal
- Oclusión sucesiva de la VCI por encima del trombo en primer lugar, y a continuación de la VR contralateral y, por último, de la VCI por debajo del trombo
- Apertura de la vena cava (cavotomía)
- Nefrectomía y trombectomía
- Comprobación que no queda trombo residual unido a la pared de la VCI
- Lavado del segmento ocluido con heparina durante el cierre de la vena cava, manteniendo el clamp vascular cefálico en su lugar para evitar posibilidad de embolismo
- Liberación del clampaje vascular

1.3.1.1.4 Tipos de incisión (Tabla 8)

Se pueden realizar una variedad de incisiones basándose en la lateralidad y extensión del trombo. La laparotomía media se suele realizar, cuando hay que asociar esternotomía media (necesidad de CEC o control intrapericárdico de la VCI). Las ventajas de este abordaje incluyen, que con una sola incisión se obtiene un buen acceso a la VCI, pedículo renal y riñón contralateral. La desventaja del abordaje en línea media es que no proporciona una buena exposición para la movilización hepática y el acceso a la VCI retrohepática.

Una incisión subcostal (o incisión de Chevron si es bilateral) ofrece una excelente exposición de los pedículos renales y se puede realizar para cualquier nivel de EVT. Se puede ampliar cefálicamente para incluir una esternotomía cuando la CEC está indicada o para movilizar el hígado y para controlar la VCI suprahepática. También proporciona un acceso posterolateral al riñón cuando es necesario el control posterior del pedículo. La desventaja principal radica en el importante dolor postoperatorio asociado con las incisiones subcostales.

Un abordaje tóracoabdominal proporciona exposición ideal de la VCI retrohepática y, por tanto, es un método excelente para un trombo supradiafragmático. Las desventajas incluyen complicacio-

Tabla 8: Localización específica de varios abordajes para el CCR con afectación de la VCI

Nivel	Incisiones	Técnica	Bypass Cardiopulmonar /Veno-venoso	Modificaciones
I	1. Lateral 2. Subcostal 3. Línea media abdominal	VCI aislada por debajo y por encima del trombo	No	Sin especificar
II	1. Subcostal 2. Línea media 3. Chevron 4. Chevron con extensión xifoesternal	VCI aislada y trombectomía	Normalmente no se requiere	Ninguno especificado
III	1. Chevron con extensión xifoesternal 2. Línea media abdominal 3. Tóracoabdominal	1. Objetivo controlar la VCI y las principales venas hepáticas 2. Trombectomía	Generalmente no se hace	Se puede necesitar reconstrucción de la vena cava con injerto protésico
IV	1. Esternotomía de línea media con abdominal de línea media 2. Chevron con extensión xifoesternal 3. Tóracoabdominal	Objetivo extraer el trombo en la aurícula sin fragmentarlo	Requerido la mayor parte del tiempo	1. Técnica catéter de Foley 2. Técnica de los dedos arriba y abajo 3. Eliminar el tumor en la VCI subdiafragmática

nes torácicas asociadas (hernia, lesión del nervio frénico, neumotórax, etc.) y la necesidad de un tubo de tórax postoperatorio.

1.3.1.1.5 Procedimientos de Bypass

1.3.1.1.5.1 Bypass Cardiopulmonar (BCP)

El BCP ha sido el método tradicional para el manejo de la EVT por encima de las VSH ya que proporciona retorno venoso y aporte arterial durante la oclusión de la VCI. Este procedimiento debe ser realizado con la ayuda de un cirujano cardiovascular y/o cirujano hepático, así como un equipo de anestesia con experiencia. Cuando existe una preocupación especial por la perfusión cerebral o la necesidad de un campo quirúrgico totalmente exangüe, el cuerpo puede ser enfriado con hipotermia profunda y parada cardiocirculatoria (DHCA). Con DHCA el corazón y el circuito de derivación se detienen una vez que se logra la hipotermia. Los riesgos de la CEC son sustanciales. El accidente cerebrovascular es el principal efecto adverso de este procedimiento de bypass que

pueden ocurrir hasta en el 6,1% de los casos según la literatura cardiororácica.²⁸⁰ En un estudio retrospectivo multicéntrico, el índice de MPO fue del 22% en pacientes sometidos a CEC con EVT en la aurícula, utilizando hipotermia profunda en lugar de normotermia.²⁸¹ Por lo tanto, la CEC con DHCA puede utilizarse para niveles de trombo por encima del diafragma (Aurícula), pero se asocia con alto riesgo de MPO. Para casos con EVT a la altura o ligeramente por encima de las VSH, se pueden considerar técnicas alternativas como el bypass veno-venoso (BPVV).

1.3.1.1.5.2 Bypass veno-venoso (BPVV)

El BPVV ha sido utilizado por los cirujanos de trasplante hepático y se puede utilizar para la extracción del trombo tumoral.²⁸² La técnica consiste en la canulación de la VCI infrarrenal o vena femoral, asociado a otra canulación por encima de la VCI (axilar, subclavia, vena cava superior yugular, cefálica) o aurícula derecha (Fig. 10). El BPVV confiere muchas de las ventajas de la CEC al permitir el retorno venoso continuo al corazón durante el clampaje abdominal. La heparinización sistémica puede no ser necesaria y puede disminuir el riesgo de hemorragia retroperitoneal. El BPVV se puede realizar para el nivel I (casos seleccionados en los que el clampaje de cava no puede ser tolerado), la mayoría de nivel II y casos seleccionados de nivel III con un trombo mínimo, que flota libremente. Utilizando estas técnicas Granberg y cols., observaron que el BPVV se asoció con menor pérdida de sangre y necesidad de transfusión, además de un menor tiempo operatorio y estancia hospitalaria en comparación con la CEC clásica.²⁸²

1.3.1.1.6 Maniobras Especiales

1.3.1.1.6.1 Técnicas de Movilización Hepática y Trasplante Hepático

Para el nivel II y algunos trombos nivel I, pueden ser necesarias maniobras para movilizar el hígado. La movilización medial del hígado implica una incisión del ligamento falciforme y ligamento redondo seguido de la incisión de los ligamentos hepáticos triangulares. Los ligamentos hepatoduodenales y hepatogástricos, así como las pequeñas venas hepáticas que drenan el lóbulo caudado deben también ser controladas. (Fig 11).²⁸³ Para evitar congestión hepática o hemorragia de la VCI, mientras se controla la VCI por encima de las VSH, se puede realizar una maniobra de Pringle, que consiste en la oclusión temporal de la arteria hepática mediante clampaje en bloque del pedículo hepático. Además de movilizar el hígado y separarlo de la VCI (segmento retrohepático de la VCI), es importante tener un plano quirúrgico entre la VCI y la pared abdominal posterior porque permite el control vascular circunferencial de la VCI. Estas maniobras pueden dar acceso a la VCI suprahepática infradiafragmática para su control en trombos nivel II.

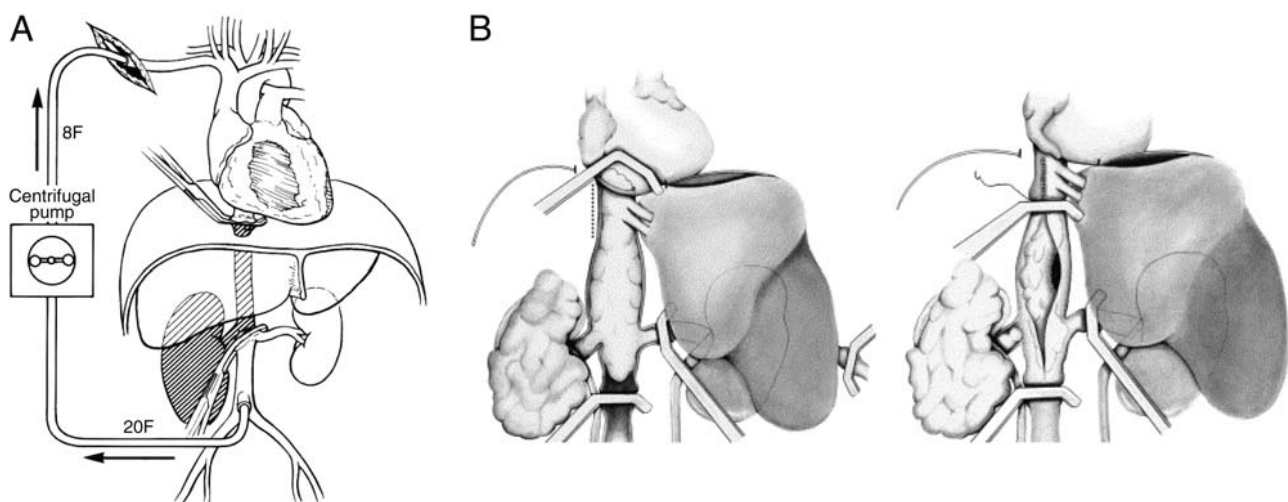


Figura: 10. Esquema de uso y emplazamiento Bypass Veno-venoso (BPVV).

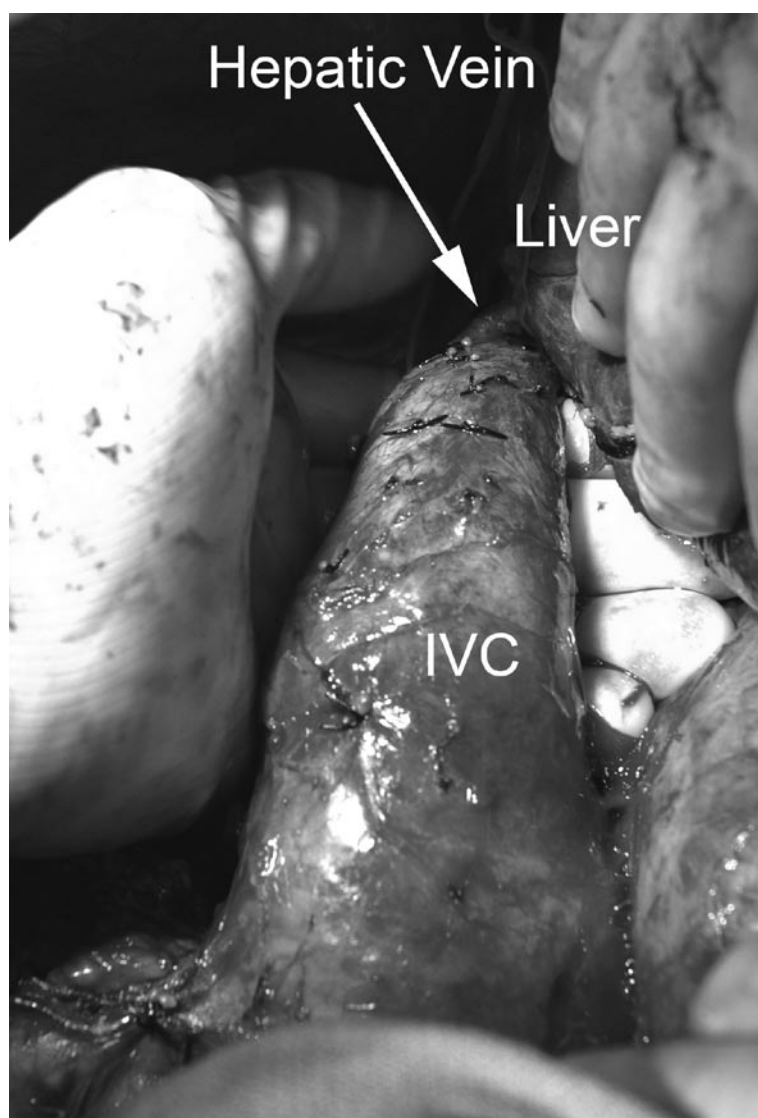


Figura: 11. Movilización hepática completa, exposición y control de VSH.

1.3.1.1.6.2 Trombectomía por vía abdominal

Después de la oclusión o embolización de la arteria renal, un trombo en la VCI, una vez movilizada la misma, se puede exprimir caudalmente ("milking"), evitando el clampaje de la VCI por encima de la entrada de las VSH, para evitar posibles inestabilidades hemodinámicas y la necesidad de bypass (Fig 11 y 12). Usando esta técnica, Ciancio y cols., pudieron evitar la CEC y la apertura de la aurícula para extraer trombos de Nivel III.^{283,284}

1.3.1.1.6.3 Resección y Reconstrucción de la VCI

El CCR con EVT puede invadir la pared de la VCI necesitando su resección y por tanto, posible reconstrucción. La mayoría de los cirujanos creen que la reconstrucción es necesaria cuando se ha extirpado más del 50% de la circunferencia de la VCI. La reconstrucción de la VCI se puede realizar con un parche o un injerto. La resección completa sin reconstrucción de la VCI puede ser a veces necesaria cuando el trombo está íntimamente adherido a la VCI, o un trombo friable se extiende por debajo de las venas renales o cuando la VCI queda irreparablemente dañada tras la extirpación del trombo.²⁸⁵

Recientemente Blute y cols., propusieron una estrategia de manejo para ayudar a los cirujanos a tomar una decisión sobre si resecar la VCI cuando se encuentra ocupada en su totalidad por un trombo.²⁸⁶ La resección de la misma puede hacerse de manera segura en circunstancias de

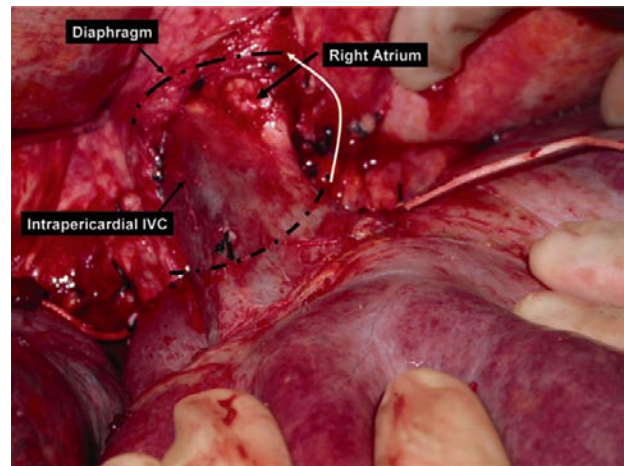
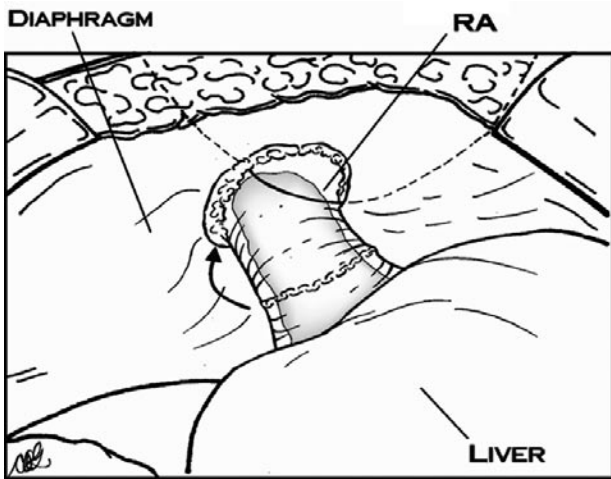


Figura: 12. Liberación y control vía abdominal del segmento intrapericárdico de la VCI.

oclusión completa de la VCI antes de la cirugía que habría permitido el desarrollo de circulación colateral previa. Se cree que las venas gonadales, las venas lumbares ascendentes y el sistema ácigos/hemiácigos son importantes canales para la circulación colateral cuando la VCI está completamente ocluida. Por lo tanto, estos vasos no deberían ser ligados cuando se considera la resección sin reconstrucción de la VCI.²⁸⁶

1.3.1.1.7 Complicaciones quirúrgicas

Las complicaciones son una preocupación importante en los pacientes sometidos a nefrectomía radical y trombectomía. Karnes y Blute publicaron recientemente una extensa descripción de complicaciones tras de la nefrectomía con EVT.²⁸⁷ El índice global de complicaciones fue del 12,5%. Como se esperaba, los índices de complicaciones aumentaron significativamente a medida que aumentaba el nivel de EVT, con tasas del 18%, 20%, 26% y 47% para los niveles VR, Nivel I, II y III respectivamente ($p < 0.001$).

Las complicaciones que variaban más en función del nivel de EVT fueron la MPO, la hemorragia, necesidad de re intervención, cifras de transfusión y sepsis. En la literatura, la MPO varía entre el 0,8% y el 10%, dependiendo de la selección de pacientes y el nivel de trombo tumoral. Sin embargo, se ha publicado hasta el 40% de MPO en pacientes con Nivel III.²²⁶

Otra complicación importante que los cirujanos deberían reconocer y prevenir durante la cirugía es la potencial embolización intraoperatoria del trombo tumoral. Shuch y cols., informaron que esta complicación tiene una incidencia del 1,5% y se asocia con un índice de mortalidad posterior del 75%.²⁸⁸ Otras complicaciones importantes son la insuficiencia renal aguda que requiere diálisis, infarto agudo de miocardio (IAM), embolia pulmonar, pancreatitis y neumotórax. Zisman y cols., compararon los índices de complicación de la nefrectomía con o sin EVT.²⁸⁹ Demostraron que los pacientes con EVT experimentaron más complicaciones que lo de nefrectomía aislada. Sin embargo, esto no se observó en los pacientes que se sometieron a nefrectomía citorreductora.

1.3.1.2. Abordaje laparoscópico

En 1991, Clayman y cols.,²⁹⁰ informaron sobre la primera nefrectomía laparoscópica con éxito. Desde entonces, las indicaciones para la nefrectomía laparoscópica se ha extendido ampliamente desde la nefrectomía simple para los riñones anulados a la nefrectomía radical para grandes tumores.^{291,292} Los estudios a largo plazo han demostrado que la cirugía laparoscópica puede lograr un control oncológico similar a la cirugía abierta.²⁹³ Además, los defensores de la cirugía laparoscópica señalan sus

ventajas sobre la cirugía abierta, que incluyen menor tiempo de convalecencia, disminución del uso de fármacos analgésicos, y mejores resultados estéticos.^{294,295} En 1996, McDougall y cols.,²⁹⁶ realizaron la primera nefrectomía radical laparoscópica (NRL) con éxito con trombo afectando la VR.

El abordaje abierto es el método estándar para el manejo de estos tumores. Sin embargo, como la tecnología quirúrgica sigue evolucionando, el enfoque puede cambiar hacia un abordaje mínimamente invasivo, como ha sido la tendencia para el cáncer renal en general. Muchos estudios a largo plazo han establecido la eficacia, seguridad, y perfiles de tolerabilidad de la NRL.^{297,298} Actualmente, la cirugía abierta está indicada para pacientes con trombo tumoral con afectación de la VCI (nivel II-III). Sin embargo, algunos centros han ampliado sus indicaciones con un abordaje híbrido laparoscópico y abierto para incluir tales casos. La experiencia internacional con este abordaje continúa siendo limitada.

La iniciativa de ampliar aún más los procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos comenzó con trabajos en animales. En 2002, Fergany y cols.,²⁹⁹ informaron de un estudio sobre la primera supervivencia porcina con éxito, demostrando la viabilidad técnica de un abordaje puramente laparoscópico para realizar trombectomías. Los datos clínicos se han centrado sobre todo en pacientes con trombos tumorales en la VR. Por ejemplo, Sundaram y cols.,³⁰⁰ publicaron el primer caso humano de nefrectomía mano-asistida de CCR con trombo tumoral en VR. La disección del riñón y el control de los grandes vasos se llevaron a cabo con asistencia manual; se utilizó ecografía intraoperatoria para la delimitación del trombo. La incisión mano-asistida del puerto se extendió 11 cm para facilitar la extracción de la pieza. A pesar de que el paciente murió de un IAM, este estudio de Sundaram y cols.,³⁰⁰ mostró las maniobras técnicas y desafíos implicados en este procedimiento.

Poco después, Varkarakis y cols.,³⁰¹ revisaron de forma retrospectiva y publicaron los resultados preliminares de su experiencia con nefrectomía radical asistida por laparoscopia y trombectomía de la VCI. En su estudio, cuatro pacientes con CCR y trombo tumoral en VR, cuidadosamente seleccionados, fueron sometidos a este procedimiento. A diferencia de la técnica empleada por Sundaram y cols.,³⁰⁰ Varkarakis y cols.,³⁰¹ eligieron movilizar el riñón y los principales vasos, incluida la VCI, por vía laparoscópica. Se utilizó ecografía intraoperatoria para la delimitación de los trombos. Se realizaron incisiones lumbares modificadas, que iban de 8 a 12 cm, para la extracción de la pieza. No tuvieron complicaciones intraoperatorias o postoperatorias. Todos los pacientes se encontraban bien a los 6 meses de seguimiento. Los autores concluyeron que se necesitaban estudios adicionales para validar las ventajas de este abordaje híbrido abierto-laparoscópico sobre el abordaje tradicional.

En 2006, Romero y cols.,³⁰² informaron sobre el primer caso con éxito de un abordaje puramente laparoscópico para el trombo en la VCI de nivel I. Ellos atribuyeron su éxito a la selección cuidadosa de los pacientes así como a su amplia experiencia en la realización de cirugías laparoscópicas renales. Sin embargo, otros han señalado que este abordaje necesita una gran incisión para facilitar la extracción de la pieza, así como para el preciso control vascular y evitar así resultados catastróficos.³⁰¹

Por otro lado, Disanto y cols.,³⁰³ demostraron la viabilidad de nefrectomía y trombectomía laparoscópica con acceso retroperitoneal. Su abordaje implicaba la movilización laparoscópica de los grandes vasos. A continuación, se realizó cirugía abierta, para facilitar una cavotomía segura y la extracción del trombo. Las ventajas de este abordaje incluían la no necesidad de movilizar el hígado, duodeno o el colon y el acceso rápido a la VCI. Sin embargo, el campo quirúrgico en pacientes con un trombo de nivel I o superior no era adecuado con un abordaje retroperitoneal debido a su limitado acceso a la vena cava, la VR contralateral, y otras estructuras vasculares importantes.

Recientemente, Martin y cols.,³⁰⁴ publicaron sus 7 años de experiencia con NRL para pacientes con trombos en la VR y en la VCI. En su estudio, un total de 14 pacientes fueron identificados retrospec-

tivamente desde 2000 hasta 2007. Cuatro de ellos presentaban afectación de la VCI. Su abordaje fue similar al de Sundaram y cols.,³⁰⁰ la asistencia manual se realizó con un Gelport® para facilitar la trombectomía. Según los autores una combinación de sensación táctil y ligadura precoz de la arteria renal permiten la retracción del trombo, haciendo innecesaria la ecografía intraoperatoria. No se informó de complicaciones intraoperatorias. Los autores concluyeron que este abordaje es factible y seguro en pacientes cuidadosamente seleccionados.

Hoang y cols.,³⁰⁵ informaron que la nefrectomía con trombectomía por vía laparoscópica es un método técnicamente viable en pacientes cuidadosamente seleccionados con EVT en VR o Nivel I. La óptima selección de los pacientes, la amplia experiencia laparoscópica y el apoyo multidisciplinar son críticos para el uso seguro de este abordaje. Esto incluye pacientes con tumores del lado derecho <8 cm, IMC <30, y una puntuación ECOG <2.

La experiencia internacional global con este procedimiento es todavía muy limitada. Probablemente más avances técnicos y más experiencia, podrían mejorar los resultados perioperatorios de estos pacientes intervenidos mediante cirugía mínimamente invasiva.

1.3.1.3. Abordaje robótico

La cirugía robótica se ha aplicado tanto para nefrectomía parcial y con menos frecuencia para la nefrectomía radical, pero hasta hace muy poco no se había utilizado para el CCR con EVT.

Abazza,³⁰⁶ publicó la primera serie de nefrectomía robótica con trombectomía en VCI, incluyendo los primeros casos de clampaje cruzado de la VCI mínimamente invasivo. Cinco pacientes fueron sometidos a nefrectomía robótica con trombectomía de la VCI. Todos los tumores estaban localizados en el lado derecho. Cuatro pacientes tenían enfermedad clínicamente localizada y uno fue sometido a una nefrectomía citorreductora y tenía una metástasis pulmonar única. A ninguno se le realizó embolización preoperatoria.

Aunque Abazza³⁰⁶ informó sobre esta primera serie, la trombectomía tumoral robótica en VCI sigue siendo un procedimiento difícil y no debe ser emprendido a la ligera. Los resultados favorables que publicó este autor,³⁰⁶ representan una experiencia limitada por un solo cirujano en casos seleccionados y debe ser comprobada por otros grupos. Debido a que se pueden presentar complicaciones graves y potencialmente mortales incluso con el abordaje abierto, la ausencia de tales acontecimientos en una serie muy pequeña, no puede demostrar la seguridad de este tipo de abordaje. Sin embargo, el beneficio de la instrumentación robótica ha permitido un abordaje mínimamente invasivo exitoso hasta el momento, en la experiencia de Abazza.³⁰⁶

El autor refleja que la técnicas presentadas no se iniciaron por casualidad, y representan la culminación de una amplia experiencia en cirugía robótica renal, incluyendo específicamente nefrectomía radical, así como disecciones robóticas de los ganglios linfáticos pélvicos y retroperitoneales afectando importantes estructuras vasculares donde se requiere la movilización completa de los grandes vasos (incluidas la aorta y la VCI). Los trombos más extensos se abordaron después de haber manejado con éxito los trombos más pequeños, demostrando que la VCI puede ser movilizad de manera segura y controlada mediante abordaje robótico. Además, una gran experiencia en cirugía urológica vascular abierta, incluyendo la abierta equivalente y el trasplante renal, contribuyeron al nivel de seguridad necesaria para comenzar a desarrollar estas técnicas.

1.3.2. Embolización preoperatoria

Se discute el beneficio de la embolización renal preoperatoria para el CCR con EVT, por lo tanto, su uso es, centro dependiente. Los defensores sugieren que la embolización podría disminuir el

tamaño del tumor y facilitar la disección quirúrgica renal al permitir un abordaje a la vena más directo sin aislar la arteria renal en el caso de un hilio voluminoso. Quienes se oponen, argumentan que hay complicaciones, dolor y riesgo asociado con la intervención. Se observan complicaciones en aproximadamente el 5% de los casos, siendo las más comunes el síndrome dolor-embolización, fiebre, leucocitosis y vómitos.³⁰⁷ En un artículo reciente, se observó que no había ventaja perceptible con la embolización preoperatoria cuando el CCR estaba asociado con EVT.³⁰⁸

1.3.3. Cirugía conservadora en situaciones especiales

El tratamiento del CCR ha evolucionado considerablemente desde los tiempos en que la nefrectomía radical (NR) era considerada como el único método de tratamiento curativo confirmado en el CCR localizado.³⁰⁹ La última década ha visto un cambio paradigmático a la nefrectomía parcial como el "estándar oro" para el manejo de tumores renales órgano-confinados menores de <4cms de tamaño.³¹⁰⁻³¹² Más recientemente, se ha utilizado de forma segura cirugía conservadora renal (parcial) (NP) en lesiones mayores a >4 cm con la salvedad que el estadio tumoral, grado y tamaño >7 cm tienen un efecto pronóstico negativo en los resultados a largo plazo.^{313,314}

Es evidente que la tendencia en el manejo quirúrgico del CCR implica la maximización del parénquima renal siempre de la forma más segura posible, ya que las secuelas de la insuficiencia renal después de NR están bien documentadas.^{315,316} Sin embargo, se necesitan nuevas investigaciones para definir los límites de la segura implementación de la NP.

La NP ha sido cada vez más aceptada en sustitución de la NR para preservar la función renal en pacientes seleccionados sin peligro en los resultados o en los índices de complicaciones, pero sin embargo, la nefrectomía radical sigue siendo el tratamiento más común en los tumores renales pequeños.^{317,318} Parece ser que existe un uso excesivo de la NR y, dado el bien documentado aumento del riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) después de la nefrectomía, los riesgos asociados con complicaciones cardiovasculares y muerte, y la equivalencia de la NP y la NR para el manejo de CCR pequeños y mas grandes seleccionados, se deben tomar medidas para llevar a cabo NP siempre que sea posible.^{170,319} Además, dada la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la ERC, existe un impulso importante en los investigadores para determinar los límites de la NP en el tratamiento del CCR. El hecho de la EVT ha sido tradicionalmente una contraindicación a la NP, y hay algunos trabajos de NP aplicada a pacientes con trombo tumoral limitado a la VR.^{311,320}

La NP es una opción potencial en pacientes seleccionados (monorrenos o con IRC) y que podría dejarlos con suficiente parénquima renal funcionando para evitar la diálisis. Sin embargo, la NP con trombectomía es técnicamente más difícil y los beneficios de dejarlos con suficiente parénquima renal funcionando deberían sopesarse frente al riesgo potencial de recidiva tumoral.

Kolla y cols.,³²¹ mostraron la viabilidad de la NP en una serie de pacientes con CCR y EVT, preservando, por tanto la función renal y evitando la diálisis en pacientes con indicaciones imperativas para NP. Sólo dos estudios han informado anteriormente del resultado de la NP en este subgrupo de pacientes.^{320,322} (Tabla 9). Aunque todos los pacientes incluidos se sometieron a NP in situ, otros recurrieron a la resección ex-vivo con autotrasplante en algunos de los pacientes, con un tercio de los pacientes en el estudio de Kolla y cols., que necesitaron NR [11]. Esto podría ser porque la mayoría de los pacientes en esos estudios se sometieron a cirugía años antes, cuando la calidad de las imágenes con TAC/RMN tridimensional no estaba totalmente disponible.

Mientras que los estudios preoperatorios generalmente detectan correctamente trombos tumorales, se ha detectado trombos tumorales en un pequeño porcentaje de pacientes con CCR, incidentalmente durante la cirugía mediante ecografía o durante la resección quirúrgica del tumor,

Tabla 9: Resumen de los estudios de NP como tratamiento del CCR con EVT

Variable	Angermeier et al ³²²	Sengupta et al ³²⁰	Kolla et al ³²¹
Nº de pacientes	9	7	7
Tipo de R			
<i>In situ</i>	7	4	7
<i>Ex vivo</i>	2	3	0
Características adversas del tumor en la CPN	IGP3	IGP1	Ninguno
		Implicación ganglio linfático 1	
	Invasión de la pared venosa 2	Metástasis a distancia 1	Ninguno
Estado de los márgenes	Todos negativos	1 Margen Positivo	Todos negativos
Resultados Función Renal			
Hemodiálisis transitoria	Por NTA, 2	3	0
Hemodiálisis larga duración	0	0	0 (en 1 después de NR residual por recidiva)
Seguimiento y resultados oncológicos en el seguimiento (meses)			
	SEE in 5 (33,2)	5 Vivos (25)	Recurrencia local
	Metástasis distante 4 (35)	Recurrencia sistémica 1	Con trombo en la vena cava de nivel III, 1 (9)
	2 con recidiva local concomitante	Libres de enfermedad 4	Todos vivos y SEE (30)

IGP: Invasión grasa perirrenal, NTA: Necrosis tubular aguda, SEE: Sin evidencia enfermedad

particularmente cuando el trombo se encuentra en el segmento venoso del sistema pielocalicial. Los estudios de imagen preoperatorios en estos pacientes deben hacerse cerca de la fecha de su cirugía, ya que existe la posibilidad de desarrollar un trombo tumoral en el ínterin cuando la imagen se realiza con mucha anterioridad a la fecha del tratamiento quirúrgico.

A tres de los actuales siete pacientes del estudio de Kolla y cols., se les había realizado los estudios de imagen preoperatoria 2 meses antes de la fecha de su cirugía. Aunque la preservación de la función renal es una consideración importante, el control oncológico local sigue siendo el principal objetivo de cualquier cirugía tumoral y la eficacia oncológica equivalente debe ser confirmada antes de la NP pudiendo aceptarse como una alternativa viable a la NR.

Estudios recientes informan de índices de supervivencia del 47-69% a 5 años para pacientes con CCR y EVT órgano-confinados.²³⁰ Aunque el seguimiento de estos pacientes fue limitado, sus resultados sugieren que pacientes seleccionados con CCR y EVT tratados con NP podría tener similares resultados oncológicos a los de la NR. Las principales limitaciones del estudio de Kolla y cols.,³²¹

son evidentes e incluyen la naturaleza retrospectiva y los pocos pacientes incluidos. Además, no se realizó linfadenectomía estándar en el momento de la NP, aunque ninguno de los pacientes tenía evidencia clínica de adenopatías retroperitoneales o regionales en la imagen preoperatoria o en el momento de la cirugía.

El estudio mencionado,³²¹ no debe ser considerado como una recomendación general del uso de NP en el CCR con EVT. Sin embargo, sus hallazgos sugieren que en algunos pacientes con riñón único o con insuficiencia renal significativa, la NP es una opción de tratamiento viable con aceptables resultados oncológicos y funcionales. Los estudios radiológicos preoperatorios deben ser realizados cuidadosamente para excluir la EVT, especialmente en los tumores renales de localización central. A pesar de reconocer las limitaciones de su estudio; los propios autores afirman que los resultados de otras instituciones con amplia experiencia en el tratamiento del CCR confirmarán el papel de la NP para el CCR localmente avanzado.

1.4. Tratamiento Sistémico

1.4.1. Neoadyuvancia antitumoral

En los últimos 5 años los nuevos inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) se han mostrado ser eficaces para el tratamiento del CCRm, especialmente del CCRc. El sorafenib y el sunitinib inhiben la actividad de la tirosina quinasa, del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, VEGF y otras quinasas que producen inhibición de la angiogénesis y del crecimiento tumoral. Una característica interesante es su capacidad para disminuir el tamaño tumoral hasta en un 36% de los casos, efecto descrito con el sunitinib.³²³ Esta característica ha aumentado el interés por el uso de los ITK para disminuir el nivel del trombo antes de la nefrectomía. Karakiewicz y cols., publicaron por primera vez la capacidad del sunitinib para reducir un trombo tumoral de nivel IV en un paciente que se negó a que le realizaran la esternotomía.³²⁴ Se han publicado otros casos similares con sorafenib y sunitinib.³²⁵⁻³²⁸

1.4.1.1. Tratamiento neoadyuvante en el CCR con EVT

Aunque el concepto del tratamiento neoadyuvante para disminuir el tamaño de los tumores localmente avanzados y mejorar la SV se ha incorporado a los esquemas de tratamiento en una gran variedad de neoplasias malignas, su utilización en el CCR hasta la fecha ha sido limitada. La limitada respuesta del tumor primario a la terapia con citoquinas (inmunoterapia), así como las toxicidades significativas del tratamiento, han limitado el entusiasmo de los estudios de neoadyuvancia. Por otra parte, dos estudios aleatorizados que demostraron mejoría en la SV tras cirugía citorreductora seguida por IFN-alfa^{329,330} contribuyeron a remarcar el concepto de nefrectomía “de entrada” y posterior tratamiento adyuvante. A pesar de los resultados alentadores de las terapias dirigidas al VEGF para el CCRm,^{331,332} la utilidad potencial de estas sustancias en el contexto de neoadyuvancia, incluso para los pacientes con CCR y EVT ha sido recientemente cuestionada.^{333,334}

De hecho, han surgido varios trabajos de series de pacientes con CCR y EVT en la VCI tratados con terapias específicas antes de la resección. Sorprendentemente, Karakiewicz y cols.,³²⁴ informaron haber tratado a un paciente que se presentó con un trombo que llegaba hasta la aurícula derecha, pero se negó a la esternotomía, tras dos ciclos de sunitinib, el trombo se redujo hasta quedar limitado al ostium de la VR, lo que permitió la resección completa a través de un abordaje abdominal. Del mismo modo, Di Silverio y cols.,³²⁵ describieron un caso en el que un trombo en la VCI Nivel I, se redujo a un trombo sólo de VR después de 6 meses de tratamiento con sorafenib. Shuch y cols.,³²⁷ publicaron cuatro pacientes en los que se había utilizado tratamiento neoadyuvante, uno de los cuales presentaba un trombo de nivel II que se convirtió en el nivel I después de cuatro ciclos de

sunitinib y posteriormente fue resecado. Es importante destacar, sin embargo, que el paciente requirió reducción de la dosis de sunitinib por trombocitopenia, astenia, y desarrollo de síndrome mano-pie.³²⁷ Uno de los objetivos del tratamiento neoadyuvante para pacientes con EVT ha sido la disminución de la altura del trombo antes de la operación y por lo tanto disminuir la morbilidad del procedimiento y agilizar la convalecencia postoperatoria.³²⁷ En efecto, la altura del trombo en el momento de la cirugía se ha relacionado con la hemorragia intraoperatoria, necesidad de transfusión, y tasas globales de complicaciones.^{335,336} En la citada serie de Shuch y cols., proponen que el tratamiento neoadyuvante dirigido puede funcionar como una embolización (angioinfarto) del trombo.³²⁷ Sin embargo, la información existente de la respuesta de los tumores primarios a las terapias dirigidas es aún limitada, ya que la mayoría de los pacientes de los ensayos clínicos iniciales, que evaluaron estos fármacos, se habían sometido a nefrectomía previa. Por lo tanto, cabe destacar que, el uso de neoadyuvancia se ha realizado fuera del ámbito de los ensayos clínicos, y por lo tanto los resultados hasta la fecha representan sólo casos aislados, lo que limita las conclusiones que se pueden extraer. De hecho, incluso de una gran serie reciente de angioembolización renal, existen datos limitados sobre la posterior respuesta de la EVT.³⁰⁷

Por otra parte, se necesitan estudios adicionales relativos a la potencial morbilidad quirúrgica después de tratamiento con ITK, que pueden afectar la cicatrización de heridas y a la integridad vascular. Así, a pesar de que se puede argumentar que un abordaje mediante neoadyuvancia ofrece una “prueba de fuego” para seleccionar los pacientes con CCRm que pueden beneficiarse de la cirugía,³³⁴ la resección quirúrgica en la actualidad sigue siendo el tratamiento estándar para los pacientes con CCR clínicamente localizado y EVT, y puede incluso beneficiar a los pacientes con enfermedad metastásica.²²⁵

Por otra parte, la potencial disminución del nivel de trombo tumoral debería compensar la potencial toxicidad del tratamiento, en particular ya que este abordaje no se ha traducido en una mejor SV. Por lo tanto, el papel de los tratamientos neoadyuvantes con ITK como parte de un enfoque multimodal para estos pacientes queda pendiente de una mayor investigación, idealmente en el marco de los ensayos clínicos.

1.4.2. Adyuvancia. Sistémica antitumoral

1.4.2.1. Quimioterapia

Dado que el CCR se desarrolla a partir de los túbulos proximales, que tienen altos niveles de expresión de la p-glicoproteína, proteína de resistencia múltiple a quimioterápicos, son, por tanto, resistentes a la mayoría de las quimioterapias. La única quimioterapia que parece ser moderadamente eficaz se refiere a la sinergia del 5-Fluorouracilo (5-FU) cuando se combina con agentes inmunoterápicos.³³⁷

1.4.2.2. Inmunoterapia

1.4.2.2.1. Monoterapia con Interferon-Alfa (IFN-alfa) y en combinación con Bevacizumab

En estudios aleatorizados, el IFN-alfa ha demostrado superioridad en cuanto a SV sobre el tratamiento hormonal en pacientes con CCRm.³³⁸ El IFN-alfa proporciona una tasa de respuesta de 15.6%, junto con una disminución del 25% en el riesgo de progresión tumoral y un pequeño beneficio en la SV de 3-5 meses, en comparación con placebo.^{167,339} El efecto positivo del IFN-alfa es particularmente importante en pacientes con CCRm con histología de células claras, evaluación del riesgo según criterios de Motzer y metástasis pulmonar aisladas.³³⁹ En un estudio aleatorizado y prospectivo, el IFN-alfa mostró equivalencia en la eficacia con la combinación de IFN-alfa + IL-2 + 5-FU.³⁴⁰ Recientemente, una combinación de bevacizumab + IFN-alfa ha demostrado un

aumento en las tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con la monoterapia con IFN-alfa.³⁴¹ Todos los estudios aleatorios recientes que comparan los fármacos antiangiogénicos en un ámbito de primera línea con la monoterapia con IFN-alfa han demostrado su superioridad: sunitinib, bevacizumab + IFN alfa-o temsirolimus.^{323,341-343}

1.4.2.2.2. Interleucina-2

La Interleucina-2 (IL-2) se ha utilizado para tratar el CCRm desde 1985 con tasas de respuesta en un rango entre el 7-27%.³⁴³⁻³⁴⁵ No está claro el régimen óptimo de administración de IL-2, pero se han alcanzado respuestas completas a largo plazo (> 10 años) con dosis altas de IL-2.³⁴⁶ La toxicidad de la IL-2 es sustancialmente mayor que la relacionada con IFN-alfa. Sólo el CCRc responde a inmunoterapia. La IL-2 no ha sido validada en estudios aleatorizados.³³⁹

1.4.2.3. Fármacos inhibidores de la angiogénesis

Los recientes avances en biología molecular y el mayor conocimiento de las bases genéticas de la enfermedad han conducido, en los últimos diez años al desarrollo progresivo de varios agentes nuevos para el tratamiento del CCRm (Tabla 10).

En los CCRc esporádicos la acumulación de HIF debido a la inactivación de von Hippel Lindau (VHL), resulta en sobreexpresión de VEGF y PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), las cuales promueven la neo-angiogénesis.³⁴⁷⁻³⁴⁹ Este proceso contribuye sustancialmente al desarrollo y progresión del CCR. En la actualidad, varios fármacos se han aprobado tanto en Estados Unidos y Europa para el tratamiento del CCRm:

- Sorafenib (Nexavar®)
- Sunitinib (Sutent®)
- Bevacizumab (Avastin®) combinado con IFN-alfa
- Pazopanib (Votrient®)
- Temsirolimus (Torisel®)
- Everolimus (Afinitor®).

Tabla 10: Criterios MSKCC (Motzer) para predecir la supervivencia en pacientes con CCR avanzado; dependiendo de la presencia o ausencia de 5 factores de riesgo distintos.¹⁶⁷

Factores de Riesgo*	Punto de Corte Utilizado
Escala de Karnosky	< 80
Tiempo desde el Diagnóstico al tratamiento con IFN-α	< 12 meses
Hemoglobina	< Límite más bajo de la escala de referencia del laboratorio
LDH	> 1,5 x del límite más alto de la escala de referencia del laboratorio
Calcio sérico corregido	> 10,0 mg/dL (2,4 mmol/L)

* Riesgo favorable (bajo), factor riesgo 0, intermedio, 1-2 factores de riesgo; riesgo pobre (alto) ≥ 3 factores de riesgo.

Se están investigando otros nuevos agentes dirigidos a la angiogénesis, así como combinaciones de estos nuevos agentes entre sí o con citoquinas (inmunoquimioterapia).

El sorafenib es un inhibidor oral de la multiquinasa con actividad frente a la serina Raf-1 serina / treonina kinasa, B-Raf, VEGFR-2, PDGFR, FLT-3 y c-kit. Un ensayo fase III comparó sorafenib con placebo después del fracaso previo de inmunoterapia sistémica en pacientes no aptos para la inmunoterapia. El estudio informó de una mejoría de 3 meses en la SLP a favor del sorafenib.³³² Parece que la SV mejora en pacientes que pasaron del tratamiento con placebo a Sorafenib.³⁵⁰

El sunitinib es un inhibidor de la oxindol tirosina quinasa (TK). Inhibe selectivamente PDGFR, VEGFR, c-KIT y FLT-3, y tiene actividad anti-tumoral y anti-angiogénica. Los ensayos clínicos de fase II con sunitinib en monoterapia de segunda línea, en pacientes con CCRm, demostraron una tasa de respuesta parcial en el 34-40% de los pacientes y estabilizaron la enfermedad > 3 meses en el 27-29% de los pacientes.³⁵¹

En un ensayo reciente de fase III en monoterapia como primera línea que comparó el tratamiento con sunitinib con IFN-alfa, el sunitinib logró una mayor SLP que el IFN-alfa (11 vs. 5 meses, $p < 0.000001$). Los resultados sugieren que la monoterapia con IFN-alfa fue inferior en comparación con sunitinib en pacientes con CCRm con riesgo bajo e intermedio.³⁵² La SG fue de 26,4 y 21,8 meses con el Sunitinib y IFN-alfa, respectivamente ($p = 0,05$).³⁵² En los pacientes que pasaron de IFN-alfa a sunitinib ($n=25$), la mediana de SV fue de 26,4 frente a 20,0 meses con el sunitinib e IFN-alfa, respectivamente ($p=0,03$). En los pacientes que no recibieron ningún tratamiento después del estudio, la mediana de SG alcanzó 28,1 meses en el grupo del Sunitinib frente a 14,1 meses en el grupo de IFN-alfa ($p=0,003$).

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que une isoformas del VEGF-A. En pacientes refractarios a la inmunoterapia, el bevacizumab, 10 mg/kg cada 2 semanas mostró un aumento de la respuesta global (10%) y de SLP frente a placebo.³⁵³ Un ensayo reciente, doble ciego, fase III ($n = 649$) en el CCRm comparó bevacizumab + IFN-alfa con monoterapia con IFN-alfa.³⁴¹ La media de respuesta global fue del 31% en el grupo bevacizumab + IFN-alfa frente al 13% en el grupo de IFN-alfa aislado ($p < 0,0001$). La mediana de progresión libre de enfermedad aumentó significativamente de 5,4 meses con IFN-alfa a 10,2 meses con bevacizumab + IFN-alfa ($p < 0,0001$), pero sólo en pacientes de bajo e intermedio riesgo. No se observó beneficio en pacientes de alto riesgo. No existe aún información disponible sobre la SG.

El pazopanib es un inhibidor oral de la angiogénesis dirigido a VEGFR, PDGFR y c-kit. En un ensayo prospectivo aleatorizado de pazopanib frente a placebo en pacientes CCRm no tratados previamente y pacientes tratados con inmunoterapia, hubo una mejoría significativa en el tiempo libre de progresión y la respuesta tumoral (9,2 frente a 4,2 meses).³⁵³

El temsirolimus es un inhibidor específico de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR).³⁵⁴ Los pacientes con CCRm de alto riesgo fueron aleatorizados para recibir tratamiento de primera línea con temsirolimus o monoterapia con IFN-alfa o en combinación. En el grupo de temsirolimus, la SG fue de 10,9 meses frente a 7,3 meses en el grupo de IFN-alfa ($p < 0,0069$). Sin embargo, la SG en el grupo de temsirolimus + IFN-alfa no mejoró de forma significativa.^{342,355}

Everolimus es un inhibidor oral de mTOR. Un estudio reciente de fase III comparó everolimus más tratamiento de soporte en comparación con placebo más tratamiento de soporte en pacientes en los que habían fracasado tratamientos previos anti-VEGF-R. La mediana de SLP fue de 4 meses con everolimus frente a 1,9 meses con placebo ($p < 0,001$).^{347,356}

1.5. Factores Pronósticos

1.5.1. CCR no metastásico

Los factores pronósticos clásicos para los CCR no-metastásicos agrupan factores anatómicos, histológicos, clínicos y moleculares.

Las características anatómicas se integran en los sistemas de clasificación más utilizados: la clasificación de Robson de uso frecuente en los Estados Unidos, y la clasificación TNM (tumor, ganglio, metástasis), adoptada internacionalmente. Las características anatómicas del CCR incluyen el tamaño y crecimiento del tumor, extensión mas allá de la capsula renal, invasión de la VR y/o la VCI, invasión de los ganglios linfáticos y metástasis a distancia. En general, el CCR en el estadio T más alto, con metástasis en los ganglios linfáticos o a distancia están asociados con un peor pronóstico y períodos más cortos de SV. Varios estudios han demostrado que el estadio tumoral es un importante indicador pronóstico independiente.^{355,357-360}

Sin embargo, varios aspectos de la actual clasificación TNM siguen siendo controvertidos. La estadificación de los tumores T1 en dos subgrupos (T1a y T1b) utilizando un corte en el tamaño del tumor a 4 cm se introdujo en la clasificación TNM de 2002 y su utilidad ha sido confirmada posteriormente.²¹² Por el contrario, existe mucha controversia con respecto a los tumores T3. La invasión de la grasa perirrenal ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en varios estudios.³⁶¹⁻³⁶³ Sin embargo, una de las debilidades de la actual clasificación TNM es que no distingue entre la invasión de la grasa perirrenal y la invasión de la grasa del seno renal (ambos clasificados como pT3a desde 2002). De hecho, la invasión de la grasa en el seno renal parece correlacionarse con un peor pronóstico.³⁶⁴ Por otra parte, muchos estudios sugieren que la invasión directa de la glándula suprarrenal ipsilateral, actualmente clasificada como estadio pT3a también, parece conferir un pronóstico sombrío, con resultados que son equivalentes a pT4 o enfermedad en estadio IV.^{216,365} Por último, no hay pruebas claras de que la sub-clasificación de la invasión venosa de acuerdo a la extensión en por debajo de la vena cava inferior (pT3b) o por encima del diafragma (pT3c) mejora la estadificación del riesgo en estos pacientes.²¹⁸ Otros estudios han demostrado que los pacientes que solo tienen invasión venosa tienen mejor pronóstico que los que tienen invasión de la grasa perirrenal o afectación ganglionar.³⁶⁶

La invasión ganglionar se ha confirmado como un factor pronóstico independiente a pesar del estadio T.^{355,361,367} La validez de la sub-clasificación de afectación ganglionar en función del número de ganglios afectados (N1: un ganglio afectado; N2: >1 ganglio afectado) se ha puesto en duda.²²² Por otra parte, la clasificación TNM de 2002 establece que por lo menos 8 ganglios deben ser extirpados para una adecuada estadificación ganglionar. Por debajo de este número de ganglios, el paciente debe ser clasificado como Nx. Los datos recientes sugieren que incluso se deben obtener un mayor número de ganglios para una correcta estadificación. En la práctica clínica, no siempre se logra resear este número de ganglios, sobre todo en el caso de la nefrectomía parcial o laparoscópica. Las características histológicas incluyen el grado nuclear de Fuhrman, subtipo histológico, presencia de componente sarcomatoide, invasión micro-vascular, necrosis tumoral e invasión del sistema colector.

El grado histológico de Fuhrman es el factor pronóstico más ampliamente aceptado.³⁶⁸ A pesar de las variaciones intra e inter-observador, el valor predictivo del grado de Fuhrman ha sido confirmado de manera constante.^{355,357,360,369,370} Esto es válido también cuando el grado de Fuhrman se simplifica fusionando grados de categorías por reproducibilidad. Recientemente, se ha publicado un estudio multicéntrico de más de 5.000 pacientes que demuestra que una versión simplificada del grado Fuhrman fue tan precisa como el clásico esquema de cuatro grados cuando el grado se integró en un nomograma pronóstico [20]. Se ha cuestionado el valor del grado Fuhrman en otros subtipos histológicos de CCR distinto al CCRc.³⁷¹

Muchos estudios han observado una asociación significativa entre el subtipo histológico y la SCE en el análisis univariante, siendo el CCRc el tumor más agresivo seguido por el CCRp y CCR-cr.^{224,359,372,373} Sin embargo, este valor pronóstico desaparece en el análisis multivariante, lo que sugiere que estadio y grado tienen un mayor impacto en el pronóstico que el subtipo histológico.²²⁴ Los tumores papilares se dividen en dos grupos con pronóstico muy diferentes: tipo I y II. El CCR con cambios sarcomatoides tiene mal pronóstico.^{359,374} La presencia de necrosis tumoral es también un importante indicador independiente de mal pronóstico en la enfermedad localizada.³⁷⁵⁻³⁷⁸ La invasión del sistema colector es relativamente poco frecuente, pero también se asocia con un peor pronóstico, especialmente en el estadio más bajo de la enfermedad.³⁷⁹⁻³⁸¹

Los factores que se relacionan con el pronóstico clínico son la situación basal funcional, síntomas locales, caquexia y anemia.^{165,382} El estado funcional basal puede ser evaluado por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) o la escala de Karnofsky y varios autores encontraron que correlaciona significativamente con el pronóstico.^{360,383,384} La presencia o ausencia de síntomas en la presentación (dolor en flanco, masa palpable, hematuria, varicocele, junto con síntomas constitucionales y paraneoplásicos) también han demostrado tener valor pronóstico.^{163,385} Un gran estudio de la Universidad de Michigan encontró que la forma de presentación (sintomáticos frente a incidentales) fue un factor pronóstico independiente en el análisis multivariante de ambas SG y SCE.¹⁶³

En lo que se refiere a las características moleculares, la investigación traslacional en la última década ha proporcionado una gran visión del mecanismo biológico que conduce al desarrollo y progresión del CCR. Las nuevas técnicas como los perfiles de expresión génica y proteómica de alto rendimiento permiten una identificación y comprensión completas de las vías moleculares y por lo tanto de los objetivos terapéuticos moleculares para esta neoplasia.

Se han investigado varios marcadores moleculares y genéticos tisulares como posibles factores pronósticos del CCR.^{349,386-388} así, por ejemplo, el papel pronóstico del síndrome Von Hippel Lindau (VHL), las alteraciones del gen supresor de tumores y el factor 1 alfa (HIF-1a) inductor de la hipoxia es controvertido.^{389,390} En varios estudios, el VEGF se asocia con un fenotipo tumoral más agresivo y una expresión VEGF elevada ha demostrado ser un predictor significativo en el pronóstico.^{391,392} No existe mucha evidencia sobre el papel pronóstico de mTOR, la proteína ribosomal S6 y la fosfatasa pTEN. Los niveles altos de anhidrasa carbónica 9 (CAIX) se han asociado con un mejor pronóstico en el CCRc avanzado.¹¹⁹ Para algunos autores y no para otros, este marcador altamente específico ha demostrado ser un predictor independiente de SV.^{393,394} La literatura también está dividida acerca del valor predictivo de la tinción positiva p53 en el CCR, pero la sobreexpresión de p53 en general parece que se correlaciona con peores resultados (47E). En algunos estudios, el Ki-67 ha demostrado ser un predictor negativo independiente de SV en el análisis multivariante,^{119,395} y los altos niveles de metalo-proteinasas de matriz 2 y 9 parece que muestran una correlación con la agresividad, el grado y la supervivencia del CCR.^{396,397}

Aunque los estudios sobre marcadores tisulares son muy prometedores, casi todos ellos se basan en series retrospectivas con un tamaño muestral pequeño y un seguimiento relativamente corto. La fiabilidad del método utilizado para la detección de marcadores representa otra limitación de estos estudios. Por ejemplo, la IHC es semi-cuantitativa y altamente dependiente de una serie de variables tales como la elección de anticuerpos, la concentración de los mismos, las técnicas de fijación, la variabilidad en la interpretación, los criterios de estratificación, y la inconsistencia en el manejo de muestras y procedimientos técnicos.

Hay pocos trabajos prometedores acerca de los marcadores potenciales del CCR en la sangre periférica (CAIX mRNA, el VEGF, factor de crecimiento insulínico, tipo I,³⁹⁸⁻⁴⁰⁰ mientras que la literatura sobre potenciales marcadores en orina es escasa. Los marcadores moleculares tienen el potencial

de ser utilizados para la detección, el diagnóstico o el seguimiento del CCR. Sin embargo, en la actualidad los datos disponibles no son suficientes para indicar una aplicación clínica de rutina. Los paneles de marcadores seleccionados tienen posibilidades de lograr mayor poder predictivo que cualquiera de ellos aislado. Se necesitan más estudios bien diseñados, multicéntricos y prospectivos para evaluar la utilidad de los marcadores biológicos en la práctica clínica en pacientes con CCR.

1.5.2. CCR metastásico

El panorama clínico en el CCRm ha cambiado significativamente en los últimos años con el advenimiento de las terapias dirigidas (ITK y fármacos antiangiogénicos). La eficacia de estos nuevos tratamientos se ha establecido por primera vez en pacientes que progresaron a tratamiento con inmunoterapia y, posteriormente, en pacientes vírgenes de tratamiento.^{323,332} En este escenario, los especialistas que participan en el tratamiento del CCRm necesitan cada vez herramientas precisas para predecir la respuesta al tratamiento, el tiempo libre de progresión y SG.

En el tratamiento del CCRm, los factores pronósticos clásicos (estadio, tamaño, invasión de la grasa perirrenal, EVT o afectación suprarrenal) que han sido descritos previamente para el CCR localizado, tienen un papel pronóstico muy limitado. Se acepta, por lo general, que el impacto pronóstico de las características del tumor primario desaparecen una vez que el tumor se disemina y se convierte en metastásico. Para conocer las características tumorales se requiere extirpación quirúrgica del tumor primario mediante nefrectomía citorreductora.

Dos ensayos clínicos aleatorizados organizados por la EORTC y el SWOG han demostrado beneficio en la SV cuando se realiza nefrectomía antes de iniciar el tratamiento sistémico con IFN-alfa.^{329,330} En contraste con la inmunoterapia, los agentes dirigidos son eficaces también sobre el tumor primario, aunque con menor eficacia que en las correspondientes localizaciones metastásicas. Todavía no está claro, el papel de la nefrectomía citorreductora en la era de la terapia dirigida y necesita una evaluación adicional. Hay dos ensayos aleatorizados en curso para abordar esta cuestión.⁴⁰¹ Es probable que se renueve el interés por factores anatómicos asociados con el tumor primario. Algunas de las características anatómicas de las metástasis han demostrado tener un papel pronóstico. La resecabilidad de la metástasis resultó ser un factor independiente sin importar el lugar de las mismas.⁴⁰²⁻⁴⁰⁴ En caso de resecabilidad de metástasis pulmonares, la presencia de lesiones múltiples y la implicación de ganglios linfáticos asociados se correlacionan con peores resultados.⁴⁰⁵ En una serie quirúrgica de metástasis óseas relacionadas con un CCR primario, la localización espinal se ha asociado con un mal pronóstico.⁴⁰³ En cuanto a las metástasis cerebrales, el principal factor pronóstico publicado es la multiplicidad de las lesiones cerebrales.⁴⁰⁶

Los factores histológicos pronósticos en el CCRm son el subtipo histológico y la presencia de componente sarcomatoide. Dado que las histologías de células no claras no responden bien a la inmunoterapia, el subtipo histológico se consideró un factor pronóstico importante en la era de la inmunoterapia.⁴⁰⁷ Queda por determinar claramente, hasta qué punto esto es también cierto con los nuevos fármacos antiangiogénicos.

El estado basal evaluado por el índice de Karnofsky o la escala ECOG, representan los factores clínicos más importantes en el CCRm. Esto ha sido claramente establecido tanto en la era de la inmunoterapia como en la de la terapia dirigida.⁴⁰⁸⁻⁴¹⁰ Otras variables pronósticas clínicas importantes son la presencia o ausencia de nefrectomía previa, tiempo desde la nefrectomía hasta el tratamiento y el tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento.^{384,410}

En cuanto a los factores pronósticos biológicos, hemoglobina baja, elevación del lactato deshidrogenasa, calcio sérico corregido y marcadores inflamatorios, han sido descritos históricamente

como factores pronósticos significativos.^{167,411} Estudios de pacientes tratados con terapia antian-giogénica han confirmado el valor pronóstico de algunas de estas características.^{409,410}

Recientemente, también se ha puesto de relieve el papel pronóstico del recuento de neutrófilos y plaquetas.⁴⁰⁹ Sigue siendo controvertido, el potencial valor pronóstico del receptor VEGF soluble en muestras de sangre.^{412,413} Se han probado un gran número de genes y proteínas como posibles factores pronósticos. Desde que los fármacos están dirigidos a dianas moleculares bien definidas, existe una sólida justificación para evaluar el valor de estos objetivos como marcadores pronósticos. Por ejemplo, la familia del gen VEGF, CAIX, VEGFRs, PDGFRs, y la expresión de la BVS son candidatos para explorar la vía del VHL en el CCRm.⁴¹³ Los factores moleculares tales como Pakt, pTEN, p27, y pS6 pueden ser útiles para explorar la vía mTOR en el CCRc y no claras.^{414,415} Sin embargo, todavía ningún estudio ha establecido de forma clara la utilidad clínica de uno o más de estos factores en la era terapéutica actual.

1.6. Resultados oncológicos en CCR con EVT.

1.6.1. CCR no metastásico

Los CCR con EVT aislada tienen una buena SCE a 5 años después de la nefrectomía más trombec-tomía. La Tabla 11 resume las series quirúrgicas disponibles que incluyen más de 90 pacientes. Para los pacientes con enfermedad no metastásica la media del tiempo libre de enfermedad varía ampliamente entre 38 y 116 meses, mientras que aquellos con CCRm, la SV media es de 11 a 20 meses. La SLP a 5 años es del 40% al 65% en los pacientes con CCRm y del 6% al 28% en aquellos con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico.^{220,416-420} Muchos de estos estudios carecen de datos relativos a la biología del propio tumor y al estado del paciente en el momento del Diagnóstico (invasión de la grasa perirrenal y del seno renal, grado tumoral, estado ECOG), lo que hace difícil comparar la SV entre los estudios y explica probablemente el amplio rango de la misma. Por otra parte, esta diferencia entre series, puede significar que la elección de tratamiento sistémico y/o cirugía de las metástasis puede influir en el resultado. Por lo tanto se necesitan otros estudios con criterios bien definidos e información pronóstica moderna para obtener resultados y datos más exactos y detallados.

1.6.2. CCR metastásico

El manejo de la EVT en el paciente con CCRm es de suma importancia porque del 29% al 55% de los pacientes con CCR y EVT presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnósti-co.^{287,418} La Tabla 12 muestra las cifras de SV a 2 y 5 años de varias series recientes de pacientes con CCR metastásico y EVT. Klatte et revisaron recientemente su serie de CCRm con EVT en la VR o en la VCI de la Universidad de California-Los Ángeles (UCLA).⁴¹⁸ El 81% de 178 pacientes se sometieron a una resección quirúrgica completa del tumor mas el trombo (nefrectomía radical mas trombec-tomía) seguida de inmunoterapia sistémica. La SLP a 2 y 5 años fue del 36% y 19%, respectiva-mente. El mismo grupo comparó la respuesta a la inmunoterapia en pacientes con enfermedad metastásica con o sin trombo tumoral.²³⁰ La respuesta a la inmunoterapia fue similar en ambos grupos, demostrando que la EVT no alteraba la respuesta al tratamiento con inmunoterapia, sino que está dictada por la biología del tumor primario. Curiosamente la respuesta a la inmunoterapia mejora cuando se había realizado nefrectomía citoreductora, lo cual concuerda con otros estudios prospectivos.³²⁹ Del mismo modo Haferkamp y cols., informaron que el haber recibido tratamien-to con inmunoterapia fue un buen factor pronóstico en el CCR metastásico con EVT cuando se había realizado nefrectomía (mediana de SV 13,5 vs. 5,1 meses con cirugía solamente).⁴¹⁷

Por último, Goetzl y cols., publicaron que los pacientes sometidos a nefrectomía citoreductora con diagnóstico de CCRm-EVT tuvieron la misma SV que los pacientes sin EVT.²²⁵ En la era actual

Tabla 11: Resultados de nefrectomía y trombectomía en CCR y EVT

Referencias	n	Global	M0	M1	Global	M0	M1	Media Seguimiento
Haferkamp y cols., ⁴¹⁷	111*	-	52	11	-	46	6.5	16
Karnes & Blute ²⁸⁷	614**	-	-	-	-	55	13	-
Klatte y cols., ⁴¹⁸	321	28	116	16	36	65	19	25
Lambert y cols., ⁴¹⁶	118	-	-	-	42	61	-	18
Wagner y cols., ²²⁰	1.192	14	-	-	-	-	-	61
Sweeney y cols., ⁴²⁰	96	35	38	20	35	40	28	25***
Martínez-Salamanca²²¹	1.215	-	-	-	-	50	16	23

Sólo se han incluido series de más de 90 pacientes y en las que estuviera incluida la media o la SCE a 5 años.* Incluyendo 28 casos no quirúrgicos. ** Sólo carcinoma de células claras. ***Pacientes vivos.

Tabla 12: Resultados de nefrectomía y trombectomía en CCR metastásico con EVT concomitante

Referencias		% SCE 2 Años	% SCE 5Años	Inmunoterapia %	Media Seguimiento Meses
Haferkamp y cols., ⁴¹⁷	48*	36**	-	47	16
Karnes & Blute ²⁸⁷	175	-	13	-	-
Klatte y cols., ⁴¹⁸	178	36	19	81	25
Sweeny y cols., ⁴²⁰	27	45***	30***	-	25****
Goetz y cols., ²²⁵	33	24	4	-	6

* Cirugía realizada en 30 pacientes. **Pacientes recibiendo inmunoterapia y cirugía. La SCE a 2 y 5 años fue del 22% y 7% respectivamente, en todos los pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos.

*** Aproximación de los gráficos de Kaplan-Meier. **** Sólo pacientes vivos

de los tratamiento antiangiogénicos la mayoría de los candidatos a nefrectomía citoreductora son tratados con ITK. Desafortunadamente, no hay literatura sobre la SV de los pacientes con o sin nefrectomía cuando presentan EVT. Sin embargo, creemos que la nefrectomía citoreductora debe ser realizada a menos que esté contraindicada por mal estado general del paciente. En conjunto, estos resultados muestran que la cirugía tiene un papel en el tratamiento del CCR con EVT, incluso ante la presencia de metástasis y especialmente cuando se considera la posibilidad de tratamiento adyuvante (inmunoterapia o ITK).

1.7. Modelos predictivos de supervivencia y nomogramas

1.7.1. Sistemas predictivos para CCR no metastásico

El estadio tumoral y el grado Fuhrman son los factores pronósticos más importantes en pacientes con CCR localizado. Sin embargo, estas variables no son totalmente exactas. Utilizando el índice de concordancia de Harrel, la estadificación TNM y el grado de Fuhrman aislados, ofrecen una preci-

sión de predicción de recidiva de la enfermedad tras nefrectomía del 0,77 y 0,65, respectivamente (0,5 es la predicción relacionada con el riesgo relativo (RR) y 1 significa una predicción perfecta).⁴²¹ Esto muestra claramente que con una sola variable pronóstica no se puede obtener una precisión suficiente en la predicción para una valoración válida del pronóstico en cada paciente. Por lo tanto, para abordar mejor la complejidad biológica del CCR, se han combinado diferentes parámetros establecidos con algoritmos (herramientas matemáticas) con el fin de mejorar la exactitud de la predicción. Estas herramientas son simples de usar y son superiores a los modelos estándar de regresión multivariante, ya que proporcionan una valoración del riesgo individual según determinadas características específicas de cada paciente después de la nefrectomía, en lugar de utilizar el concepto clásico de RR.

Kattan y cols.,⁴²² y el grupo del MSKCC fueron los primeros en desarrollar un nomograma para predecir la probabilidad de recidiva del CCR después de nefrectomía. Las variables pronósticas que fueron incluidas en este modelo fueron la presencia de síntomas en el momento del diagnóstico, el subtipo histológico (CCRc, CCRp o CCRcr), tamaño tumoral y el estadio TNM según la clasificación de 1997. En una serie de 601 pacientes este nomograma mostró un 74% de precisión, que no es coherentemente diferente de la exactitud del estadio TNM aisladamente. La validación externa se llevó a cabo en una serie europea y mostró una precisión variable (61-81%).^{423,424} Estas diferencias ponen claramente de relieve la necesidad de criterios estrictos para la evaluación del modelo.⁴²⁵ El nomograma original de Kattan y cols., se actualizó en 2005 por Sorbellini y cols.,⁴²⁶ Este nuevo sistema actualizado alcanzó un 82% de precisión en la validación externa, pero sólo es aplicable al CCRc y no específicamente con EVT.

El segundo modelo pronóstico importante es el de UCLA (Universidad de California-Los Ángeles) Integrated Staging System (UISS) que combina el estadio TNM, grado de Fuhrman, y la escala ECOG.⁴²⁷ (Tabla 13). El UISS permite una estratificación sistemática del riesgo de mortalidad cáncer-específica en pacientes con CCR localizado, localmente avanzado y CCRm.^{427,428} Su precisión fue de 86 y 82% a los 2 y 5 años de la nefrectomía, respectivamente. El UISS se utilizó para estratificar a los pacientes con enfermedad no metastásica o metastásica en tres grupos de bajo, intermedio y alto riesgo de recurrencia.⁴²⁷ La validación externa de esta herramienta se realizó en un estudio multicéntrico internacional con más de 4.000 pacientes de ocho centros internacionales y demostró una precisión de predicción del 80%, lo que es significativamente superior a la de la escala TNM aisladamente.⁴²⁹ La precisión del UISS para el CCR localizado fue fiable, independientemente de la variabilidad en el rango de enfermedad y el modelo de práctica clínica en cada centro. La alta precisión predictiva combinada con su validez y fiabilidad a través de las diferentes poblaciones hace que sea una herramienta confiable y útil en la práctica clínica.

Otro sistema de pronóstico comúnmente utilizado es el SSIGN (estadio, tamaño tumoral, grado de Fuhrman y necrosis tumoral). Esta herramienta de pronóstico fue desarrollada por Frank y cols.,³⁷⁸ de la Clínica Mayo. Es aplicable sólo a los tumores con histología de células claras y tiene características peculiares en comparación con los modelos previamente repasados. De hecho, no tiene en cuenta ningún parámetro clínico e incluye la necrosis del tumor que se ha establecido como un factor pronóstico significativo e independiente en el CCR^{375-377,430} (Tabla 13). La necrosis tumoral refleja más probablemente el estado de hipoxia y por lo tanto puede ser un sustituto de los factores HIF y VEGF. La exactitud predictiva de la SSIGN fue del 81 a 88% en la validación externa.⁴³⁰⁻⁴³²

Más recientemente, Karakiewicz y cols.,⁴³³ propusieron un nuevo nomograma para la predicción de SCE con el desarrollo de una cohorte de 2.530 pacientes y una cohorte de validación externa de 1.422 pacientes. Este nomograma es similar al UISS, pero el tamaño del tumor se utiliza como una variable continua y el estado ECOG se sustituye por una clasificación de síntomas que distingue la ausencia de los mismos, síntomas locales o sistémicos.⁴³³ (Tabla 14). Esta clasificación de los síntomas es probable que sea más intuitiva para los urólogos que el estado ECOG.

Tabla 13: Resumen de las variables anatómicas, histológicas y clínicas incluidas en los modelos pronósticos más utilizados generalmente para el CCR localizado y metastásico

Modelos pronósticos		Variables												
		TNM	ECOG	Karnofsky	Síntomas relacionados Con el CCR	Grado Fuhrman	Necrosis Tumor	Tamaño Tumor	Tiempo entre diagnóstico y tratamiento	LDH	Calcio corregido	Hemoglobina	Recuento Neutrófilos	Recuento Plaquetas
UISS SSIGN														
		x	x			x								
		x				x	x	x						
MSKCC														
				x										

Estos cambios mejoran significativamente el poder predictivo de esta herramienta que alcanza el 89% a los 10 años en la validación de cohorte externa. Esto representa una mejora del 12% en la precisión en el nomograma de Kattan y del 3% en el UISS. Otra característica importante de este nomograma es que proporciona una estimación individual de la SCE en lugar de agrupar a los pacientes en categorías de riesgo. Por otra parte, el carácter multi-institucional del conjunto de datos hace que sea más probable aplicarles a los pacientes tratados con nefrectomía en otros centros. El modelo Karakiewicz es fácil de usar (están disponibles versiones "on line" y PDA), tiene una precisión de predicción alta y es, por tanto muy atractivo en la orientación de cada paciente, planificación del seguimiento y diseño de ensayos clínicos.

1.7.2. Sistemas predictivos para CCR metastásico

También en el tratamiento del CCRm, la combinación de varias variables pronósticas independientes ha demostrado proporcionar una mayor precisión para la predicción del pronóstico, que el uso de variables individuales. Se han propuesto varios modelos pronósticos para el CCRm, pero muy pocos han sido validados y evaluados en función de su capacidad predictiva. Las dos herramientas pronósticas que han sido generalmente adoptadas en la práctica clínica son la clasificación del grupo francés de inmunoterapia y las diferentes versiones del modelo de Motzer y cols., de MSKCC. (Tabla 14).

El grupo francés de inmunoterapia ha desarrollado y validado un modelo consistente de pronóstico basado en el estado funcional, el número y localización de los lugares de metástasis, el intervalo entre el diagnóstico y tratamiento sistémico, el nivel de hemoglobina, recuento de neutrófilos y otros signos biológicos de inflamación. Este modelo fue diseñado para predecir la progresión y SV después de la inmunoterapia basada en citoquinas y estratifica los pacientes según el número de factores pronósticos adversos en tres grupos pronósticos: bueno, intermedio y malo, con índices de SV media de 42, 15, y 6 meses, res-

pectivamente.⁴¹¹ Esta herramienta es fácil de usar y debe reevaluarse en el marco de los nuevos tratamientos antiangiogénicos.

El primer modelo pronóstico de CCRm de MSKCC fue desarrollado con un enfoque retrospectivo por Motzer y cols., en 1999 y fue probado inicialmente en 670 pacientes que fueron tratados con/ sin nefrectomía citoreductora. Las variables que se incluyeron son el índice de Karnofsky, nivel sérico de lactato deshidrogenasa (LDH), hemoglobina sérica, concentración sérica corregida de calcio y presencia o ausencia de nefrectomía previa (Tabla 13). El modelo catalogó a los pacientes en tres grupos pronósticos con una SV media de 20, 10, y 4 meses.³⁸⁴ Esta herramienta de pronóstico ha sido ampliamente aceptada y se ha utilizado para la estratificación prospectiva de pacientes en varios ensayos clínicos. El modelo de Motzer ha sido validado externamente en una cohorte de 308 pacientes con CCRm, no tratados previamente. En el mismo estudio, se identificaron otros factores predictivos independientes de SV, incluyendo radioterapia previa y la presencia de metástasis ganglionares, hepáticas, pulmonares y retroperitoneales.⁴³⁴ Basándose en el mismo enfoque retrospectivo, Motzer y cols.,^{167,435} han publicado en 2002 y 2004, dos modelos actualizados para pacientes tratados con inmunoterapia y para los que progresaron a este tratamiento. La versión 2002 ha sido recomendada por las guías de la Asociación Europea de Urología (AEU) para determinar las indicaciones de las terapias dirigidas (Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab, y Temsirolimus) de acuerdo con la estratificación del grupo de riesgo.⁴³⁶

Motzer y cols., publicaron recientemente el primer nomograma para predecir SLP después del tratamiento con Sunitinib, fármaco de primera elección (primera línea de tratamiento en el CCRm). En el nomograma se incluyeron las siguientes variables: niveles corregidos de calcio sérico, número de localizaciones metastásicas, niveles de hemoglobina, nefrectomía previa, presencia de metástasis pulmonares, hepáticas, ECOG 0 vs. 1, trombocitosis (definida como recuento de plaquetas > 400.000/ μ L), tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento y los ratios de los niveles séricos a los límites superiores de normalidad para cada uno de ellas, tanto de fosfatasa alcalina como de LDH. Por desgracia, el índice de concordancia de este modelo fue bajo.⁴¹⁰ El mismo grupo del MSKCC ha revisado recientemente los resultados de 375 pacientes con CCRm no tratados previamente que recibieron Sunitinib. En el análisis multivariante, se observó que los factores asociados con una mayor supervivencia global fueron el intervalo desde el diagnóstico hasta el tratamiento <1 año, ECOG de 0, calcio corregido más bajo, ausencia de metástasis óseas, cifras bajas de LDH y valores altos de hemoglobina.⁴³⁷ (Tabla 14).

Choueiri y cols.,⁴⁰⁹ también ha propuesto recientemente un modelo pronóstico para determinar la SV después de la terapia antiangiogénica. Este modelo (Tabla 13) fue aplicado por Heng y cols.,⁴³⁸ a una población más numerosa de carácter multicéntrica y retrospectiva, definiendo tres poblaciones distintas con una mediana de supervivencia global de 37, 28,5 y 9,4 meses, respectivamente. La exactitud de la predicción fue del 74%.

En general, la exactitud de predicción de los nomogramas actuales de CCRm es sustancialmente inferior a los desarrollados para el CCR localizado. A todos los modelos les faltan variables sobre el tumor renal primario (grado histológico, estadio, tipo histológico, diferenciación sarcomatoide) y afectación de los ganglios linfáticos. Esto se debe en parte al hecho de que sólo una parte de los CCRm han sido extirpados mediante cirugía citoreductora en toda la serie histórica. Es teóricamente posible que la inclusión de características patológicas del tumor pueda conducir a una mejoría en la capacidad pronóstica. Sin embargo, el interés principal se centra hoy en los marcadores biológicos y moleculares. Queda por determinar en qué medida la introducción de nuevos marcadores biológicos puede mejorar significativamente la exactitud de los modelos actuales. Antes de su uso clínico, cualquier nuevo biomarcador debería proporcionar información adicional que sea útil para el especialista en el tratamiento de la enfermedad. Los esfuerzos futuros deben ser dirigidos a la identificación y validación de biomarcadores de CCR a través de herramientas de genómica y proteómica de alto rendimiento. (Tabla 15).

Tabla 14: Modelos matemáticos desarrollados para predecir la supervivencia de los pacientes con CCR

Autor	Casos	Estadíos	Terapia	Histotipo	Situación final	Variables
Yaycioglu, 2001 ⁴³⁹	296	N0 M0	Nefrectomía Radical	N/A	SLE	Síntomas Tamaño clínico tumor
Kattan, 2001 (MSKCC) ⁴²²	601	N0 M0	Nefrectomía Radical	CCRc, CCRp o CCRcr	SLE	Síntomas Subtipo histológico Tamaño patológico del tumor Pt (1997)
Zisman, 2001 (UCLA) ⁴²⁸	661	Todos	Nefrectomía Radical	Todos	OS	Estadio TNM ECOG Grado Nuclear
Zisman, 2002 (UCLA) ⁴²⁷	814	Todos	Nefrectomía Radical	Todos	OS SLE CSS	Estadio TNM ECOG Grado Nuclear pT (1997) pN (1997) M
Frank, 2002 (Mayo Clinic) ³⁷⁸	1.801	Todos	Nefrectomía Radical	Células Claras	SCE	Tamaño patológico ($\leq 5 / > 5$ cm) Grado Nuclear Necrosis ECOG LDH
Motzer, 2002 (MSKCC) ¹⁶⁷	463	N+/M+	Interferon- α	Todos	OS	Hemoglobina Calcio sérico Tiempo diagnóstico/tratamiento
Cindolo, 2003 (Multicéntrico) European-Group ⁴²³	660	N0 M0	Nefrectomía Radical	N/A	SLE	Síntomas Tamaño clínico
Leibovich, 2003 (Mayo Clinic) ⁴⁴⁰	1.671	N0 M0	Nefrectomía Radical	Células Claras	SLE	pT (1997) pN (1997) Tamaño patológico ($\leq 10 / > 10$ cm) Grado Nuclear Necrosis pN
Leibovich, 2003 (UCLA) ⁴⁴¹	173	N+/M+	Nefrectomía Radical + Inmunoterapia (IL-2)	Todos	SCE	Síntomas constitucionales Lugar metástasis Características sarcomatoides TSH sérico
Kim, 2004 (UCLA) ⁴²¹	318	Todos	Nefrectomía Radical	Células Claras	SCE	Estadio M ECOG pT (2002) CA9 p53 Vimentina
Kim, 2005 (UCLA) ⁴⁴²	150	N+/M+	Nefrectomía Radical	Células Claras	SCE	ECOG pT (2002) CA9 p53 Vimentina PTEN
Sorbellini, 2005 (MSKCC) ⁴²⁶	833	N0 M0	Nefrectomía Parcial o Radical	Convencional	SLE	Tamaño patológico pT (2002) Grado Nuclear Necrosis Invasión vascular Síntomas
Karakiewicz, 2007 ⁴³³	2.530+	Todos	Nefrectomía Parcial o Radical	Todos	SCE	pT (2002) Estado Ganglionar Estado Metástasis Tamaño tumor Grado Fuhrman Síntomas

SLE = Supervivencia libre de enfermedad; LDH = lactato deshidrogenasa; IL-2 = interleucina-2; SCE = Supervivencia cáncer-específica; TSH = Hormona estimulante de la tiroides; ECOG PS = ECOG performance status; CA9 = Anhidrasa carbónica 9; PTEN = Homólogo de Fosfatasa y tensina borrado en el cromosoma 10.

Tabla 15: Capacidad predictiva (c-index) de los diferentes modelos

Modelo Predictor	SLE	SCE	SG
Yaycioglu, 2001 (Johns Hopkins) ⁴³⁹	0,651 (18)	0,629 (18)	0,589 (18)
Cindolo, 2003 (Multicentric European Group) ⁴²³	0,672 (18)	0,648 (18)	0,615 (18)
Kattan, 2001 (MSKCC) ⁴²²	0,807 (18) 0,607 (19)	0,771 (18)	0,706 (18)
UISS, 2002 (UCLA) ⁴²⁷		0,79-0,84(20)*	0,76-0,86(21)* 0,64-0,77(21)**
SSIGN, 2002 (Mayo Clinic) ³⁷⁸	0,819(12)	0,83(9) 0,88(22)	
Kim, 2004 (UCLA) ⁴²¹		0.79 [14]	
Kim, 2005 (UCLA) ⁴⁴²		0.68 [15]	
Sorbellini, 2005 (MSKCC)	0,82(16)		
Karakiewicz 2007 (Multicentric European Group) ⁴³³		0,86(17)	

* Validado sólo para pacientes no-metastásicos. ** Validado sólo para pacientes metastásicos.

2. JUSTIFICACIÓN

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. Hipótesis

1. El tumor renal con extensión venosa es una entidad clínica poco frecuente, por tanto, se hace necesario disponer de series multi-institucionales de centros de tercer nivel para, de esta forma, poder analizar casuísticas representativas y con suficiente número de pacientes.
2. La presencia de trombo tumoral posee importantes consideraciones pronósticas y condiciona la elección de la técnica quirúrgica, además de constituir, en si misma un factor pronóstico.
3. Los modelos predictivos disponibles en carcinoma renal se refieren a la estimación de la probabilidad de supervivencia tras la cirugía y no contemplan la extensión venosa, como variable de análisis.
4. En los pacientes con carcinoma renal y compromiso trombótico, se reconoce una elevación del riesgo quirúrgico, pero no es posible conocer su riesgo de mortalidad perioperatoria (primeros 30 días tras la cirugía) en función de variables conocidas y disponibles antes de la cirugía (edad, sexo, tamaño tumoral y nivel de trombo).
5. La eventual predicción de la SV y por tanto del riesgo de muerte, resultaría de utilidad para seleccionar pacientes en función del riesgo e indicar tratamientos adyuvantes.

3.2. Objetivos

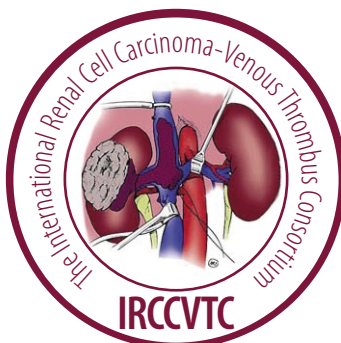
1. Determinar factores pronósticos relacionados con la mortalidad perioperatoria y global en pacientes con carcinoma renal tratados mediante nefrectomía radical y trombectomía.
2. Crear un modelo predictivo de mortalidad perioperatoria y global basado en variables preoperatorias y patológicas.
3. Establecer la validación externa de ambos modelos predictivos para estimar su fiabilidad.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1.Ámbito del estudio

El estudio esta basado en los datos del Consorcio Internacional Multi-Institucional creado en el año 2007 con el nombre original:

“International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCCVTC)”



Integrado por los consiguientes Servicios o Departamentos de Urología de las siguientes 11 instituciones:

ESPAÑA:

- Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Universidad Autónoma de Madrid; Madrid (España) HUPHM
- Hospital Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense de Madrid; Madrid (España) HUGM
- Fundación Puigvert; Barcelona (España) FP

UNIÓN EUROPEA:

- Ospedale San Raffaele. Università Vita-Salute; Milan (Italia) OSR
- Ospedale Maggiore della Carità, Università Piemonte Orientale, Novara (Italia) OMDC
- Universität Heildeberg; Heildeberg (Alemania) UH

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA:

- Lahey Clinic. Tuft University; Burlington (USA) LC
- Jackson Memorial Hospital, Miller School of Medicine, University of Miami; Miami (USA) JMH
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; New York (USA) MSKCC
- Wayne State University Medical Center; Detroit (USA) WSU
- University of California (UC), Davis Medical Center; Sacramento (USA) UCD

El estudio ha sido coordinado desde el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda y los datos han sido manejados en una base de datos central alojada en dicho centro.

En el Anexo I se incluyen las normas y estatutos del Consorcio así como sus respectivos coordinadores globales y en cada centro.

ANEXO I

“INTERNATIONAL RENAL CELL CARCINOMA-VEIN THROMBOSIS CONSORTIUM (IRCCVTC)”

POLÍTICA DE PUBLICACIÓN Y AUTORÍA PARA PROYECTOS EN CURSO

1. Responsable de la lista de proyectos

Una persona será responsable de mantener actualizada la documentación de todos los proyectos de colaboración. Juan I. Martínez-Salamanca será el primer responsable de la lista de proyectos.

2. Cronología para la preparación de manuscritos

El autor responsable a quien se le asigne un proyecto tiene dos meses para completar esta tarea. Después de 3 meses, el proyecto será reasignado.

3. Formato y calendario para la revisión del proyecto

Los co-autores respetarán el estilo y personalidad del responsable y de los autores principales de cada manuscrito. Los co-autores no impondrán su estilo de escritura.

3.1 Revisión interna

Después de terminar el primer borrador del manuscrito, el autor responsable lo enviará al autor principal y a, de uno a tres co-autores de su elección para examen riguroso. El proceso de revisión no debe tardar más de dos semanas.

3.2 Revisión externa

Después de terminar la revisión interna, el manuscrito se distribuirá por el autor responsable entre todos los co-autores. El proceso de revisión no debe prolongarse más de dos semanas. Si no hay respuesta en un plazo de dos semanas desde el primer día de circulación, se considerará por defecto, que el artículo es aceptado por el co-autor. Los co-autores pueden hacer los comentarios y modificaciones que crean más apropiados. Estos cambios deben ser devueltos al autor responsable con un documento en el que se describan los cambios deseados. Existen tres posibles revisiones:

- Aceptarlo como está, sin cambios
- Aceptarlo con cambios menores con una revisión opcional antes de su presentación a la revista
- Aceptarlo con cambios importantes con una revisión obligatoria antes de su presentación a la revista

4. Decisión sobre donde enviar los artículos

El autor responsable y los principales tienen la última palabra sobre la decisión de a qué revista enviar el artículo.

5. Número de co-autores

Debido al número de co-investigadores que participan en esta colaboración y al límite de autores de muchas revistas, es necesario limitar el número de co-autores de cada institución a dos. La excepción es que en los artículos encabezados por una institución, se podrán añadir tres co-autores. Corresponde al IP de cada institución determinar quién representará a su institución como co-autor de un manuscrito. Por último las autorías libres y la negligencia de los autores que contribuyeron de forma significativa, son contraproducentes para la misión y visión de la colaboración. Es responsabilidad del investigador principal de cada institución obtener la aprobación del Comité Ético (IRB-Internal Review Board), para estudios retrospectivos.

6. Nueva propuesta de proyecto

Los miembros de la colaboración que estén interesados en nuevos proyectos deben presentar una propuesta de dos líneas de la hipótesis/objetivo (s) de su proyecto a todos los co-autores. Cada proyecto tendrá un promotor que decidirá con el consentimiento del Dr. Libertino el primer autor tanto del resumen como del artículo.

4.2. Periodo del estudio

El estudio incluye todos los casos realizados en cada una de las 11 Instituciones en el periodo comprendido entre Enero de 1972 y Diciembre de 2006.

4.3. Tipo de estudio

Observacional de seguimiento con carácter retrospectivo multinstitucional internacional.

4.4. Muestra estudiada

Durante el mencionado período una cohorte de 1215 pacientes, fue sometida, en cada uno de los correspondientes centros a similar tratamiento quirúrgico, a saber, “nefrectomía radical más trombectomía”, y bajo un mismo diagnóstico “Neoplasia renal con extensión venosa (Trombo)”.

Cada Institución fue responsable de la revisión de datos clínicos, patológicos, intraoperatorios y de seguimiento en un formato común, así como de la obtención de los oportunos requisitos legales en el caso que fuesen perceptivos.

Los criterios de exclusión de pacientes para el análisis fueron los siguientes

- Ausencia de información relevante respecto al nivel anatómico del trombo tumoral o a la información anatomopatológica básica.
- Resección quirúrgica macroscópicamente incompleta (del tumor o del trombo).
- Ausencia o pérdida de seguimiento.

Una vez excluidos los casos mencionados, en total 129 (10,6%) la base de datos fue cerrada para su posterior análisis e interpretación estadística.

La muestra global ha sido dividida en dos grupos, para de esta forma, poder realizar el modelo predictivo sobre uno de ellos (Grupo Control) y la validación externa sobre el otro (Grupo Validación). Este procedimiento metodológico posibilita, aunque se pierden algunos pacientes para el análisis global, reducir el sesgo y mejorar la capacidad de predicción y reproducibilidad del modelo.

- Grupo objeto de estudio (Control): Incluye datos de 10 instituciones a saber, HUPHM, HUGM, FP, OMDC, UH, LC, JMH, MSKCC, WSU, UCD
- Grupo objeto de validación externa (Validación): Incluye los datos del Ospedale San Raffaele (OSR), elegido aleatoriamente.

4.5. Variables analizadas

Las variables analizadas se incluían en una hoja común de recogida de datos. Se incluyen todas ellas en el Anexo II.

ANEXO II

“INTERNATIONAL RENAL CELL CARCINOMA-VEINUS THROMBUS CONSORTIUM (IRCCVTC)”

VARIABLES DEL ESTUDIO

1. DEMOGRÁFICAS

- ID PACIENTE (se asignará un número a cada institución y a cada paciente)
- SEXO (Hombre o Mujer)
- DOB (Fecha de Nacimiento)
- DOS (Fecha de cirugía)

2. DIAGNÓSTICO

- TC ESCANER REALIZADO (S/N)
- TC ESCANER DE 3D REALIZADO (S/N)
- RESONANCIA MAGNÉTICA REALIZADA (S/N)
- ANGIOGRAFIA REALIZADA (S/N)
- VENOCANOVOGRAFIA REALIZADA (S/N)
- ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO (S/N)
- ENFERMEDAD GANGLIONAR EN EL MOMENTO DE LA CIRUGÍA (S/N)
- METASTASIS EN EL MOMENTO DE LA CIRUGÍA (S/N)
- LOCALIZACIÓN (PULMÓN, HUESOS, HÍGADO, CEREBRO, OTROS)
- METASTASIS SOLO EN PULMÓN (S/N)

3. HISTOPATOLOGÍA Y DATOS QUIRÚRGICOS

- LADO (Derecho o Izquierdo)
- TAMAÑO TUMOR (en cm)
- ESTADIAJE T (T3A, T3B, T3C) basado en clasificación TNM de 2009
- N (N0, N1, N2) basado en la clasificación TNM de 2009
- CATEGORÍA HISTOLÓGICA basada en la Clasificación de Heilbrunn de la OMS de 1997

1. Células Claras
2. Papilar
3. Cromóforo
4. Conducto Colector
5. Otros
6. Sin datos

- COMPONENTE SARCOMATOIDE (S/N)
- GRADO DE FUHRMAN (1,2,3,4,Sin datos)
- INVASIÓN DE LA GRASA PERINÉFRICA (S/N)
- LINFADENECTOMÍA EXTENSA (S/N)
- NÚMERO DE GANGLIOS POSITIVOS
- CAVECTOMÍA (S/N)
- INVASIÓN MICROSCÓPICA DE LA PARED DE LA VENA RENAL (S/N)
- INVASIÓN MICROSCÓPICA DE LA PARED DE LA VENA CAVA (S/N)
- NIVEL DEL TROMBO (Basado en la clasificación de Libertino)
 1. VENA RENAL
 2. NIVEL I (Trombo tumoral por debajo del diafragma)
 3. NIVEL II (Trombo tumoral por encima del diafragma y por debajo de la aurícula)
 4. NIVEL III (Trombo tumoral en la aurícula)

4. RESULTADOS

- SITUACIÓN 1 (Vivo sin enfermedad, Vivo con enfermedad, Muerto, Sin datos)
- SITUACIÓN 2 (Muerto por la enfermedad(DOD), Muerto por otra enfermedad (DOS), Sin datos)
- FECHA DE LA MUERTE
- FECHA DEL ÚLTIMO SEGUIMIENTO
- INMUNOTERAPIA (S/N)

INFORMACIÓN RELEVANTE PARA ASIGNAR VARIABLES

T	Tumor primario
TX	<i>Tumor primario no puede evaluarse</i>
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor ≤ 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón T1a Tumor ≤ 4 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón T1b Tumor >4 cm pero ≤ 7 cm en su mayor dimensión
T2	Tumor >7 cm en su dimensión mayor, limitado al riñón T2a Tumor >7 cm pero ≤ 10 cm en su mayor dimensión T2b Tumor >10 cm limitado al riñón
T3	Tumor que se extiende a las venas principales o invade directamente la glándula suprarrenal o los tejidos perirrenales, pero no la glándula suprarrenal ipsilateral y no más allá de la fascia de Gerota T3a Tumor que se extiende macroscópicamente a la vena renal, o sus ramificaciones (que contienen músculos) o el tumor invade la grasa perirrenal y/o el seno renal (peripélvico), pero no más allá de la fascia de Gerota. T3b Tumor que se extiende macroscópicamente a la vena cava por debajo del diafragma T3c Tumor que se extiende macroscópicamente a la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava
T4	Tumor que invade más allá de la fascia de Gerota (incluyendo la extensión contigua en la glándula suprarrenal ipsilateral)
N	<i>Ganglios linfáticos regionales</i>
NX	Ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un ganglio linfático regional
N2	Metástasis en uno o más ganglios linfáticos regionales
M	<i>Metástasis a distancia</i>
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
TNM	<i>Grupo Estadificación</i>
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio III	T3 N0 M0
	T1, T2, T3 N1 M0
Estadio IV	T4 Cualquier N M0
	Cualquier T N2 M0
	Cualquier T Cualquier N M1
GX	No se puede evaluar el grado de diferenciación
G1	Bien diferenciado
G2	Medianamente diferenciado
G3-4	Poco diferenciado/sin diferenciar

4.6. Análisis estadístico

El tratamiento estadístico de toda la información y sus correspondientes determinaciones, se efectuaron en el Servicio de Bioestadística del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda". El estudio de la normalidad de las distribuciones se realizó con el test de bondad de ajuste de Kolmogorov- Smirnov. Para la comparación de los valores de la edad y tamaño del tumor se utilizó el test t de Student. Las tablas contienen las medianas y los valores extremos de los datos. En la comparación de porcentajes se aplicó la prueba χ^2 normal y corregida por continuidad. Se realizó un análisis de regresión múltiple mediante el modelo de regresión logística para medir la influencia simultánea e independiente de los factores de riesgo en la mortalidad de los pacientes a 30 días. Se calculó en un análisis univariante el RR (Riesgo Relativo) de muerte en la presencia o ausencia de distintas variables de riesgo así como los intervalos de confianza (IC del 95%).

Para la estimación de la probabilidad de supervivencia global se ha utilizado el método del producto límite de Kaplan-Meier. Este método se basa en las probabilidades condicionadas y estima la probabilidad de supervivencia por encima de un tiempo t. El tiempo de seguimiento se define como el intervalo entre el inicio del tratamiento quirúrgico (fecha de la cirugía) y la muerte, o hasta el último control si el paciente vive. Posteriormente se realizó la prueba del rango logarítmico (log-rank), comparando de forma univariante las curvas de supervivencia y evaluando así el efecto de cada uno de los factores pronósticos sobre los tiempos libres de enfermedad. Las variables que mostraron diferencias significativas en el análisis univariante se analizaron mediante el método de análisis de factores múltiples de Cox. El modelo de Cox relaciona el riesgo relativo de fracaso o muerte de un paciente, con los factores de riesgo seleccionados. También se llama modelo de riesgos proporcionales, ya que la relación de riesgos entre dos pacientes en distintas condiciones permanece constante en el tiempo.

La ecuación matemática del modelo es la siguiente:

$$h(t, x_i)/h_0(t) = e^{b_i x_i}$$

donde $h(t, x_i)/h_0(t)$ es el riesgo relativo de fracaso o de muerte por unidad de tiempo de un paciente con las variables x_i con respecto a otro en que todas las variables sean cero o su valor más bajo de riesgo, b_i son los coeficientes de la función, y x_i son los factores de riesgo.

La validez de los modelos anteriores, mortalidad a 30 días y mortalidad global, se evalúa sobre una muestra de 130 pacientes, recogida en el mismo periodo de tiempo y con características similares. En los modelos predictivos la validación tiene dos componentes, calibración y discriminación. La calibración fue calculada utilizando los estadísticos propuestos por Lemeshow y Hosmer⁴⁴³ (9) y la discriminación calculando el área bajo la curva ROC. Las probabilidades individuales de mortalidad (índice IP) obtenidas para los dos modelos fueron ordenadas según valores creciente y agrupadas en estratos (en este estudio se adoptaron 10 estratos) con un número similar de pacientes en cada uno, para valorar la bondad del ajuste. Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación $p < 0,05$ en contraste bilateral. El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS v14.0.

4.7. Aspectos ético-legales

En los datos de los centros nacionales se garantizó la confidencialidad de la información recogida conforme a la Ley de Protección de Datos 15/1999.

5. RESULTADOS

5.1. Análisis de la muestra

De los 1215 pacientes, se analizan un total de 1086 sujetos válidos que cumplieron todos los criterios de inclusión. Con este grupo se realizaron tres tipos de análisis

1. Análisis descriptivo de la muestra. Características generales y de cada uno de los grupos.
2. Análisis de variables pronósticas preoperatorias, cálculo modelo predictivo y validación para la estimación de la mortalidad perioperatoria (MPO).
3. Análisis de variables pronósticas pre y postoperatorias, cálculo del modelo predictivo y validación para la estimación de la mortalidad global.

5.2. Características generales de la muestra

La siguiente Tabla 16 muestra las características generales de la muestra global así como de los subgrupos control y validación. Se observa, en función de los valores del estadístico p, que las muestras correspondientes a los subgrupos Control y Validación fueron comparables en función de sus variables principales.

En la Figura 14, se muestra el histograma correspondiente a la distribución en función del sexo, correspondiendo en su mayoría (66,4%) a varones.

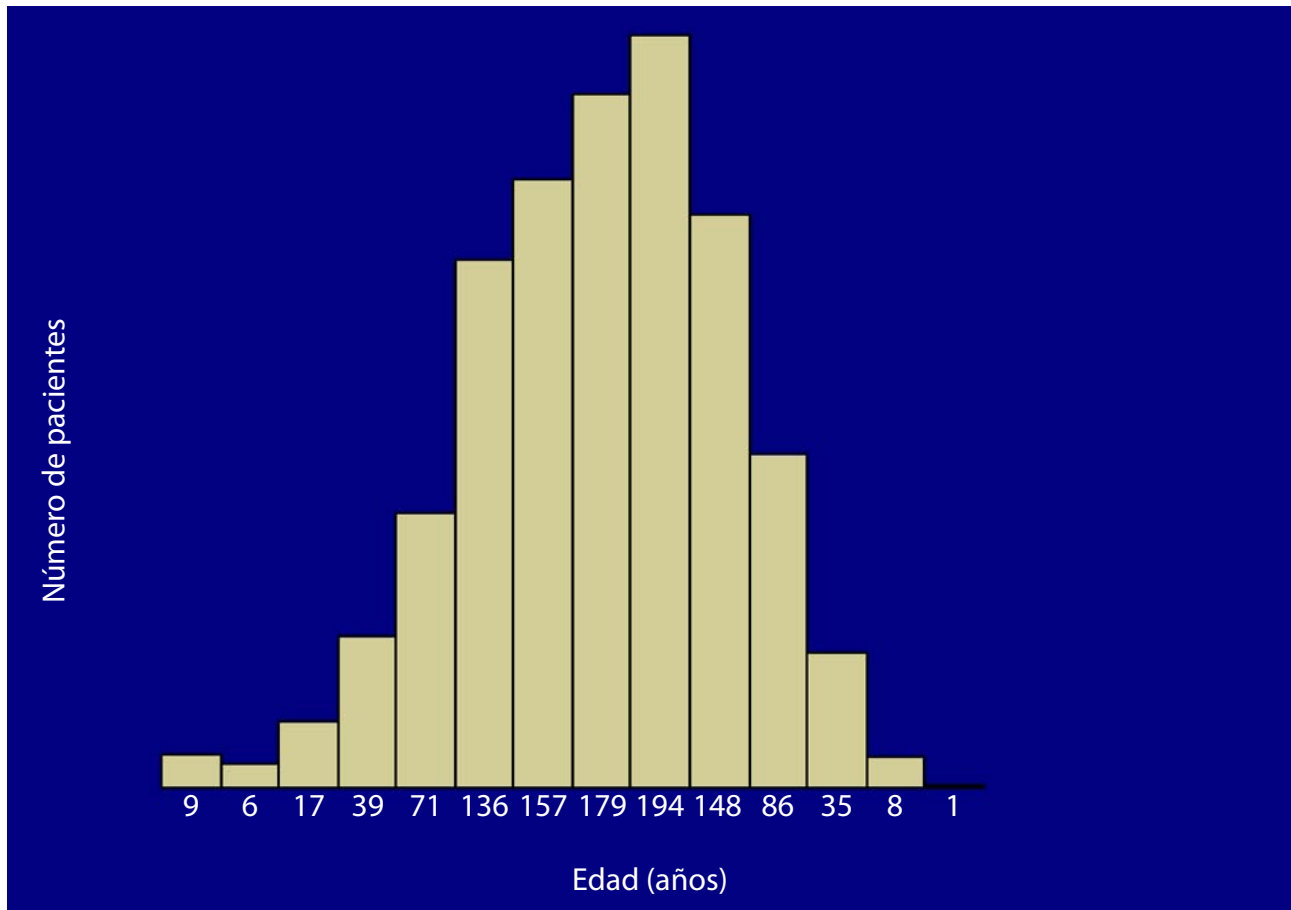


Figura: 13. Histograma de edad.

Tabla 16: Características generales de las muestras (Global, Control y Validación)

	Global (n=1086)	Control (n=956)	Validación (n=130)	p
Edad				
<50	456 (42,1)	390 (40,8)	66 (50,8)	0,08
51-74	491 (45,0)	443 (46,3)	48 (36,9)	
>75	139 (12,9)	123 (12,9)	16 (12,3)	
Media (mín.,máx)	62 (25-91)	62 (25-88)	61 (25-91)	
Sexo				
Femenino	365 (33,6)	323 (33,8)	42 (32,3)	0,74
Masculino	721 (66,4)	633 (66,2)	88 (67,7)	
Tipo Histológico				
Cel,Claras	874 (90,3)	754 (90,0)	120 (92,3)	0,835
Papilar	33 (3,4)	30 (3,6)	3 (2,3)	
Cromóforo	20 (2,1)	19 (2,3)	1 (0,8)	
Otros	41 (4,2)	35 (4,2)	6 (4,6)	
Nivel de Trombo				
Vena Renal	523 (48,2)	456 (47,7)	67 (51,5)	0,007
Nivel I	346 (31,9)	296 (31,0)	50 (38,5)	
Nivel II	143 (13,2)	130 (13,6)	12 (9,2)	
Nivel III	74 (6,8)	74 (7,7)	1 (0,8)	
Tamaño tumoral				
<4 cm	64 (6,1)	57 (6,2)	7 (5,4)	0,112
4-7 cm	260 (24,7)	237 (25,7)	23 (17,7)	
>7 cm	727 (64,2)	627 (68,1)	100 (76,9)	
Mediana (min.,máx)	9,0 (1-30)	9,0 (3-20)	9,8 (1-30)	
Grado Fuhrman				
I+II	421 (43,9)	356 (42,9)	65 (50,0)	0,139
III	440 (45,8)	383 (46,1)	57 (43,8)	
IV	99 (10,3)	91 (11,0)	8 (6,2)	
N				
N0	685 (74,2)	603 (74,4)	82 (76,6)	0,669
N+	238 (25,8)	207 (25,6)	31 (27,4)	
Invasión Grasa				
No	319 (50,2)	260 (50,6)	59 (48,8)	0,718
Si	316 (49,8)	254 (49,9)	62 (51,2)	
Metástasis				
No	821 (75,6)	736 (77,0)	85 (65,4)	0,008
Si	265 (24,4)	220 (23,0)	45 (34,6)	

La distribución de pacientes según la edad se muestra en el correspondiente histograma. (Fig. nº. 13) La media de edad fue de 62 años con un rango amplio de 25 a 91. La mayoría de los pacientes se distribuyeron en dos grupos de edad, menores de 50 (42%), entre 50 y 74 (45%) y un 13% mayores de 75 años

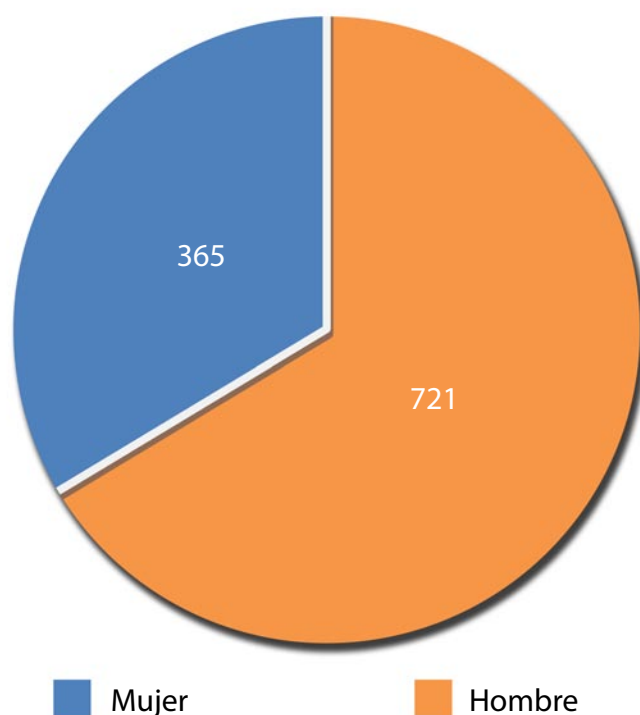



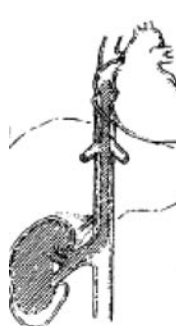


Figura: 14. Histograma de sexos.

La distribución de pacientes según el nivel anatómico de trombo tumoral en cada una de las diferentes cohortes, se refleja en la Tabla 17.

Tabla 17: Nivel anatómico del trombo tumoral en cada cohorte

	 Vena Renal	 Nivel I	 Nivel II	 Nivel III
Global	48,2%	31,9%	13,2%	6,8%
Control	47,7%	31,0%	13,6%	7,7%
Validación	51,5%	38,5%	9,2%	0,8%

5.3. Mortalidad Perioperatoria (MPO)

5.3.1. Estimación de la MPO

Las cifras de mortalidad perioperatoria se exponen en la Tabla 18. Se observa que son muy similares en las diferentes cohortes, situándose en torno al 4%.

Tabla 18: Estimación de la mortalidad perioperatoria (MPO) en cada cohorte

	MORTALIDAD A 30 DÍAS (MPO)			
	n	Vivos (%)	Muertos (%)	MPO
Global	915*	872 (95,3)	43 (4,7)	4,7%
Control	130	124 (95,4)	6 (4,6)	4,6%
Validación	1086	996 (95,3)	49 (4,7)	4,7%

*41 pacientes perdidos para cálculo de MPO (30 días)

5.3.2. Distribución de las variables relacionadas con la mortalidad perioperatoria (30 días después de la cirugía)

En la Tabla 19, se exponen la distribución de los fallecidos en toda la serie (n=915) en los primeros 30 días tras la cirugía según cada uno de las variables preoperatorias consideradas.

Tabla 19: Mortalidad a 30 días en 915 pacientes según diferentes variables preoperatorias

	Vivos	Muertos
Edad		
<50	359 (97,6%)	9 (2,4%)
51-74	404 (94,8%)	22 (5,2%)
>75	100 (89,3%)	12 (10,7%)
Sexo		
Femenino	305 (96,8%)	10 (3,2%)
Masculino	567 (94,5%)	33 (5,5%)
Nivel de Trombo		
Vena Renal	421(97,2%)	12 (2,8%)
Nivel I	273(95,8%)	12 (4,2%)
Nivel II	120(96,8%)	4 (3,2%)
Nivel III (Uso de CEC)	58(79,5%)	15 (20,5%)
Tamaño tumoral		
<4 cm	52 (98,1%)	1(1,9%)
4-7 cm	217(95,2%)	11(4,8%)
>7 cm	571(94,9%)	31(5,1%)
Mediana (mín.,máx)	9 (1-30)	9 (2-19)
Metástasis		
No	662 (95,0%)	35 (5,0%)
Si	210 (96,3%)	8 (3,7%)

5.3.3. Análisis multivariante de las variables relacionadas con la mortalidad perioperatoria (30 días después de la cirugía)

En la siguientes Tabla 20, se muestran los resultados del análisis multivariante de las variables que son conocidas antes de la cirugía, y se analiza su capacidad de predicción del evento muerte en los primeros 30 días tras la intervención quirúrgica. Los resultados muestran que la mortalidad perioperatoria (MPO) se asocia a la edad (mayores de 51 años y especialmente mayores de 75 con un riesgo relativo de más de 6 veces), sexo masculino y al nivel de trombo III (uso de CEC), (con un riesgo relativo de 11 veces).

El resto de las variables (tamaño tumoral y existencia de metástasis en el momento de la cirugía) no resultaron ser significativas.

Tabla 20: Análisis multivariante de predicción de la MPO

	Valor p	RR	95% IC
Nivel de Trombo			
Vena Renal			
Nivel I	0,44	1,38	0,60-3,15
Nivel II	0,68	1,27	0,39-4,09
Nivel III (Uso de CEC)	0,001	11,2	4,76-26,3
Edad años			
<50			
51-74	0,011	2,92	1,27-6,73
>75	0,001	6,65	2,51-17,6
Sexo			
Femenino			
Masculino	0,025	2,42	1,12-5,26
Tamaño Tumoral			
<4 cm			
4-7 cm	0,45	2,23	0,27-18,5
>7 cm	0,26	3,22	0,41-25,2
M (Mets)			
M0			
M1	0,97	0,99	0,43-2,25

5.3.4. Desarrollo del modelo predictivo para el cálculo de la MPO

Tras el análisis de regresión logística múltiple e identificadas las variables asociadas de forma independiente con los resultados de MPO se considero el modelo de predicción de MPO. En un análisis predictivo el mejor modelo es el que produce predicciones más fiables para una nueva observación. Los distintos modelos a comparar se construyen incluyendo las variables con la estrategia por eliminación o ("backward").

El modelo de regresión logística permite tener en cuenta el efecto de varias variables en la probabilidad de muerte a 30 días tras la cirugía. Dicha probabilidad puede ser estimada mediante la siguiente fórmula matemática de predicción:

$$Z = -5,02 + (0,856 (\text{hombre})) + (0,358 (\text{nivel I}) + 0,276 (\text{nivel II}) + 2,42 (\text{nivel III})) + (1,0 (\text{edad 51-74a}) + 1,89 (\text{edad } >75a))$$

La probabilidad de muerte de un paciente a 30 días (MPO) de la cirugía será:

$$\exp(z) / 1 + \exp(z)$$

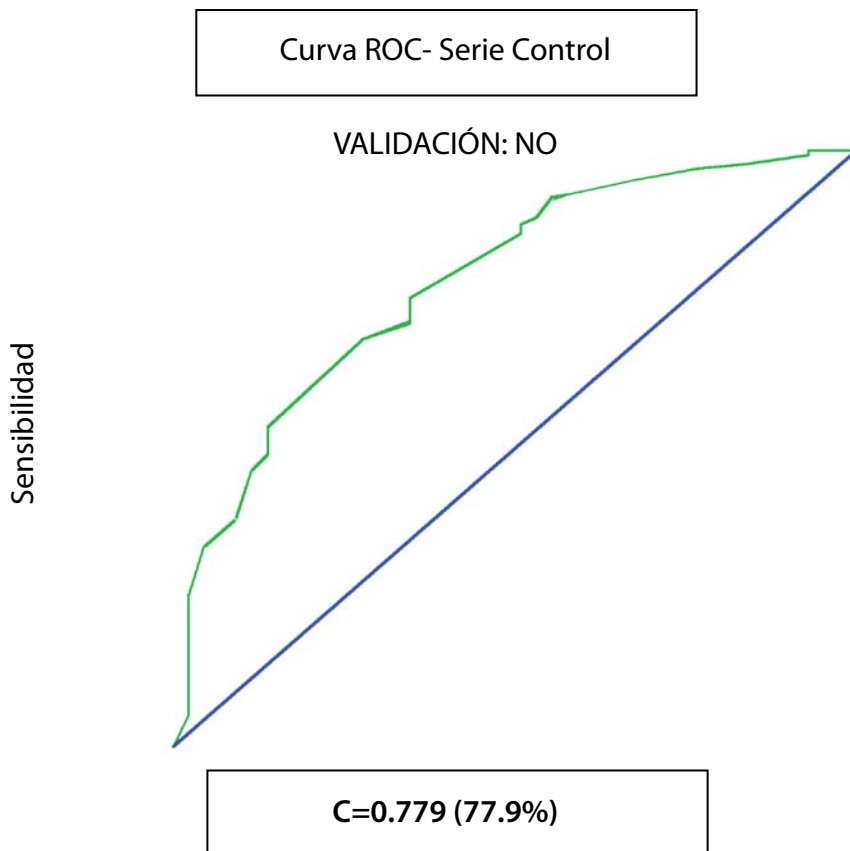
5.3.5. Validación del modelo predictivo

En los modelos predictivos la validación tiene dos componentes, calibración y discriminación. La **calibración** (grado en que la probabilidad predicha coincide con la observada), fue calculada utilizando los estadísticos propuestos por Lemeshow y Hosmer y la **discriminación** (grado en que el modelo distingue entre individuos en los que ocurre el evento y los que no), calculando el área bajo la curva ROC.

La prueba de Hosmer- Lemeshow se utiliza para validar un modelo que se acaba de crear, pero resulta igualmente útil para validar en una base de datos externa un modelo logístico ya existente, como es el caso que nos ocupa. Cuanto menor sea el valor del estadístico, mejor calibra el modelo. Un valor de $p > 0,05$ indica que el modelo ajusta bien los datos y, por lo tanto, predice bien la probabilidad de morir de los pacientes. La capacidad de discriminación se ha analizado mediante el cálculo del valor del área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*). Cuanto más se acerque a 1 mejor será el estadístico C de discriminación. La bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow fue de 3,86 ($p=0,87$), para el modelo global. Se realizó dicha discriminación sobre la cohorte control y sobre la cohorte de validación.

El modelo presenta una capacidad predictiva del 77,9% (área bajo la curva).

$$C=0,779 \text{ (IC95\% } 0,708 - 0,850) \text{ } p<0,001$$

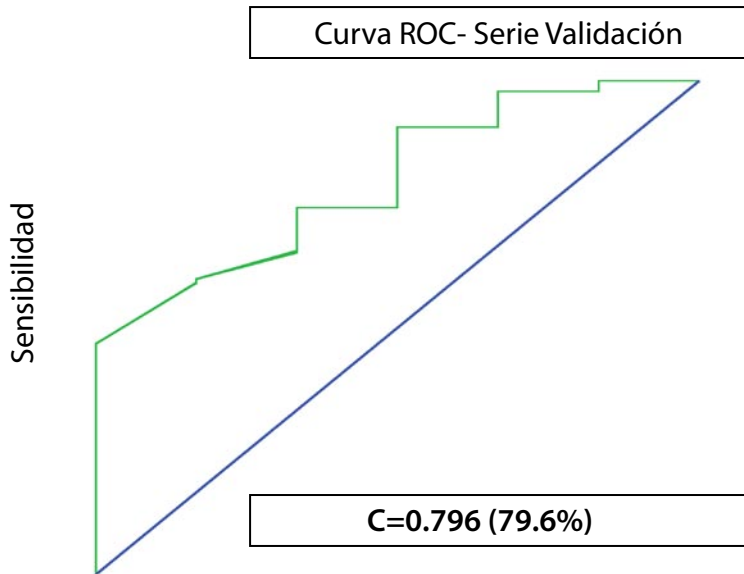


Los segmentos diagonales son producidos por los empates

Figura: 15. Validación de la MPO utilizando la formula de probabilidad de muerte estimada en la cohorte global excluyendo la cohorte de validación.

El modelo presenta una capacidad predictiva del 79,6% (área bajo la curva).

$C=0,796$ (IC95% 0,645 – 0,946) $p=0,015$



Los segmentos diagonales son producidos por los empates

Figura: 16. Validación de la MPO utilizando la fórmula de probabilidad de muerte estimada en la cohorte de validación.

5.3.6. Tabla 21: Cálculo práctico de la MPO según la combinación de las diferentes variables en un escenario clínico concreto

Tabla 21: Cálculo práctico de la MPO según la combinación de las diferentes variables en un escenario clínico concreto

Sexo	Edad	Estadio	Probabilidad pronosticada
M	<=50a	Vena Renal	,00653
V	<=50a	Vena Renal	,01524
M	<=50a	Nivel I	,00932
V	<=50a	Nivel I	,02165
M	<=50a	Nivel II	,00859
V	<=50a	Nivel II	,01999
M	<=50a	Nivel III	,06922
V	<=50a	Nivel III	,14898
M	51-74a	Vena Renal	,01758
V	51-74a	Vena Renal	,04043
M	51-74a	Nivel I	,02496
V	51-74a	Nivel I	,05684
M	51-74a	Nivel II	,02305
V	51-74a	Nivel II	,05261
M	51-74a	Nivel III	,16839
V	51-74a	Nivel III	,32278
M	>75a	Vena Renal	,04187
V	>75a	Vena Renal	,09328
M	>75a	Nivel I	,05883
V	>75a	Nivel I	,12827
M	>75a	Nivel II	,05446
V	>75a	Nivel II	,11940
M	>75a	Nivel III	,33084
V	>75a	Nivel III	,53785

5.4. Análisis de la supervivencia global

Una vez excluidos 74 pacientes por pérdida de seguimiento, se realizó el análisis sobre un total de 1045 pacientes. La media de seguimiento de la cohorte global fue 2,1 años. De los pacientes vivos en el momento de la revisión, su media de seguimiento fue mayor, 4 años y medio. Con respecto a los Grupos Control y Validación, las mediana de seguimiento fueron de 2,1 (0.01-24,2) y 1,6 años /0.01-24,2) respectivamente.

5.4.1. Cálculo de la supervivencia global (SG)

La supervivencia global a 1, 5 y 10 años fue de 71,4%, 37,3% y 19,5% respectivamente. Como se puede apreciar en la Tabla 24 no existen diferencias significativas entre la Serie Control y Validación con la Serie Global, y, por tanto son comparables.

Tabla 22: Serie Global: Supervivencia

Años supervivencia					
Sexo	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Vivos	309	5,7	4,5	,01	24,2
Muertos	736	2,9	1,5	,01	24,2
Total	1045	3,7	2,1	,01	24,2

Tabla 23: Series Control y Validación: Supervivencia

Años supervivencia						
Serie	Status	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	Vivos	274	5,6	4,3	,01	20,8
	Muertos	641	3,0	1,5	,01	24,2
	Total	915	3,8	2,1	,01	24,2
Validación	Vivo	35	6,2	4,9	,01	24,2
	Muertos	95	2,1	1,1	,01	9,3
	Total	130	3,2	1,6	,01	24,2

Tabla 24: Supervivencia Global a los 1, 5 y 10 años. Series global, control y validación

	SERIE GLOBAL	SERIE CONTROL	SERIE VALIDACION
SG 1 año % (ES)	71,4 (1,4)	71,7 (1,5)	66,7 (4,2)
SG 5 años % (ES)	37,3 (1,6)	37,8 (1,7)	33,0 (4,4)
SG 10 años % (ES)	19,5 (1,5)	21,2 (1,7)	15,3 (4,0)

En la Figura 17, se puede observar la curva de supervivencia global en comparación con la Serie Validación, sin evidenciar diferencias significativas ($p=0.17$).

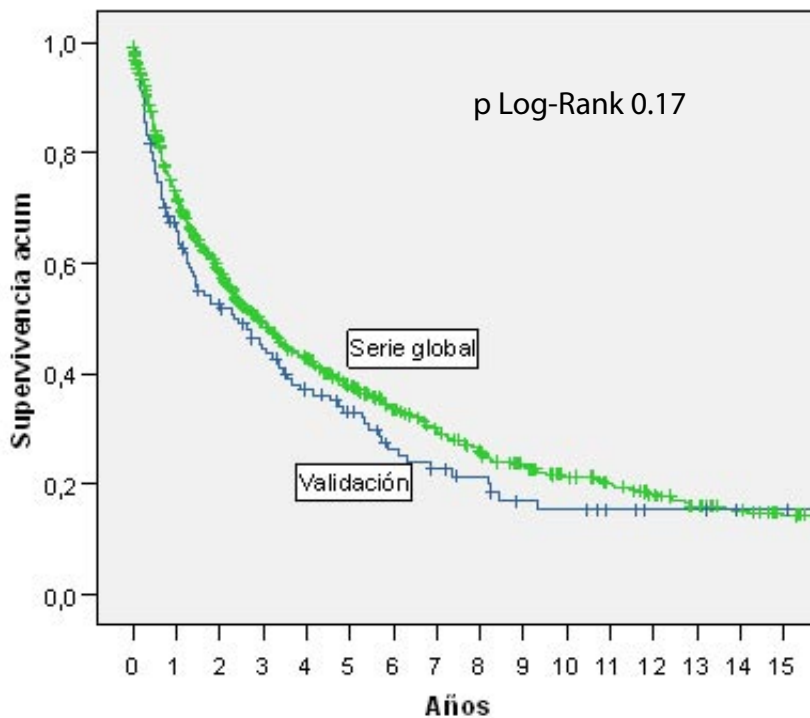


Figura: 17. Curva de supervivencia en las series global y validación.

5.4.2 Análisis de los factores pronósticos de SG

Tanto los análisis univariante como multivariante demuestran que la edad (mayores de 75 años) ($p=0.003$), el tamaño tumoral mayor de 7 cm ($p=0.06$), el grado de Fuhrman ($p=0.008$), la invasión ganglionar ($p<0.001$), la existencia de metástasis ($p<0.001$), la invasión de grasa ($p=0.037$) y el nivel de trombo tumoral ($p=0.077$) tienen impacto en la supervivencia global en nuestra serie de pacientes.

Cabe destacar que la existencia de metástasis (HR 2,15) y la invasión ganglionar (HR 1,90) seguidos por la invasión de grasa (HR 1,32) y el grado de Fuhrman III (HR 1,80) fueron los factores más importantes para la predicción de la supervivencia.

Tabla 25: Supervivencia cáncer-específica (SCE) a los 5 años en función del nivel de trombo, de la afectación ganglionar y de la presencia de metástasis.

	GLOBAL		VENA RENAL		NIVEL I		NIVEL II		NIVEL III
	SCE 5 años	No.	SCE 5 años	No.	SCE 5 años	No.	SCE 5 años	No.	SCE 5 años
NOMO	50 (2,3)	304	55(3,2)	165	55(4,3)	59	36(7,1)	40	17(6,2)
M1	16 (2,5)	138	16(3,5)	87	15(4,2)	34	15(7,2)	13	17(11)
N+	26 (4,3)	96	27(5,0)	96	25(4,9)	41	18(6,9)	13	17(11)
N+M1	25 (7,2)	50	35(7,5)	57	24(6,4)	26	23(9,8)	7	28(17)

*Error Standard (ES)

Tabla 26: Supervivencia a los 5 y 10 años según nivel del trombo tumoral, de la afectación ganglionar y de la presencia de metástasis

	SCE 5 años *	SCE 10 años *
Vena Renal	43,2 (2,4)	23 (2,3)
pT3a (VR)	37,3 (2,8)	21,2 (2,8)
pT3b (N.I)	40,9 (1,8)	22,3 (1,8)
pT3c (N.II + N.III)	22,2 (3,2)	13,2 (2,8)

*Error Standard (ES)

5.4.2.1 Curva de supervivencia en función de la edad

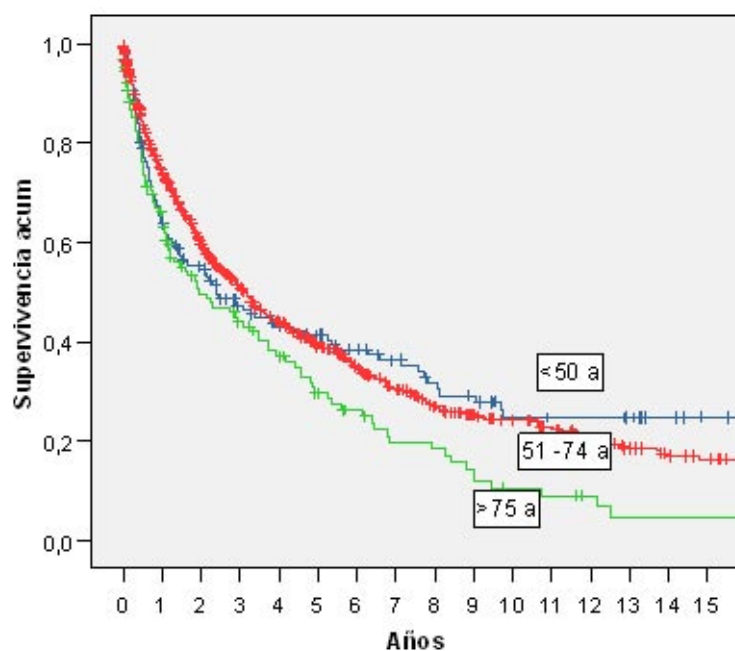


Figura: 18.

5.4.2.2 Curva de supervivencia en función del tamaño tumoral

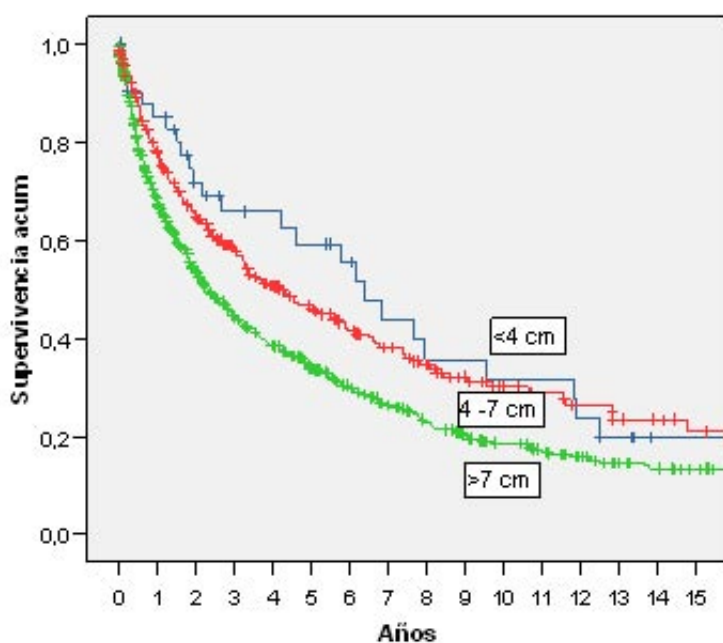
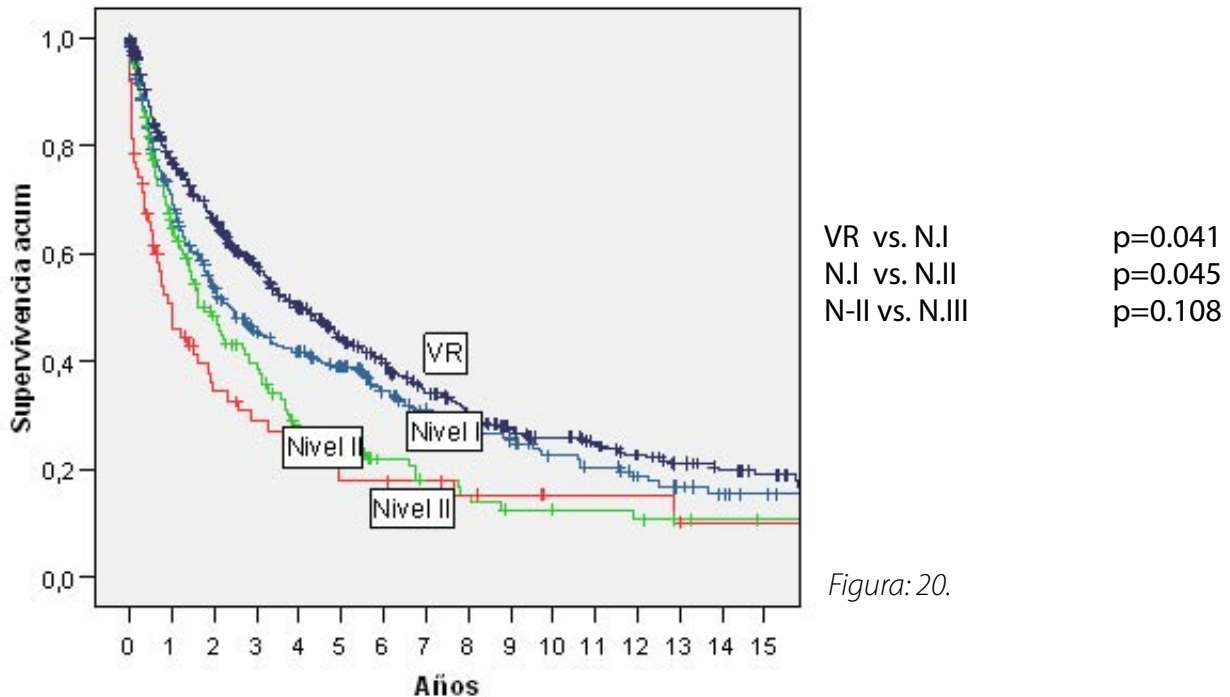


Figura: 19.

5.4.2.3 Curva de supervivencia en función de nivel de trombo tumoral



La mediana de SG según el nivel de trombo tumoral fue 44,6 meses (VR), 27,9 meses (Nivel I), 21,4 meses (Nivel II), y 12 meses (Nivel III) respectivamente (Fig 20). Se observó una diferencia significativa en la SCE a 5 y 10 años entre pacientes con trombo tumoral solo en la VR vs. con trombo en la VCI o por encima del diafragma. (Figura 20, Tabla 25; Si se considera específicamente la SCE a 5 años en pacientes con afectación de VR (TNM2009 pT3a) vs. Nivel I (TNM2009pT3b), existe una diferencia estadísticamente significativa ($p<0.005$), 43,2 vs. 37,3 en el total de pacientes (Figura 21) pero no así en pacientes N0M0 (Figura 22). La mediana de SCE a 5 años para pacientes T3b (Nivel I) fue de 37,3 y para pacientes pT3c (Nivel II + III) fue de 2,2 ($p=0.002$; Figura 23).

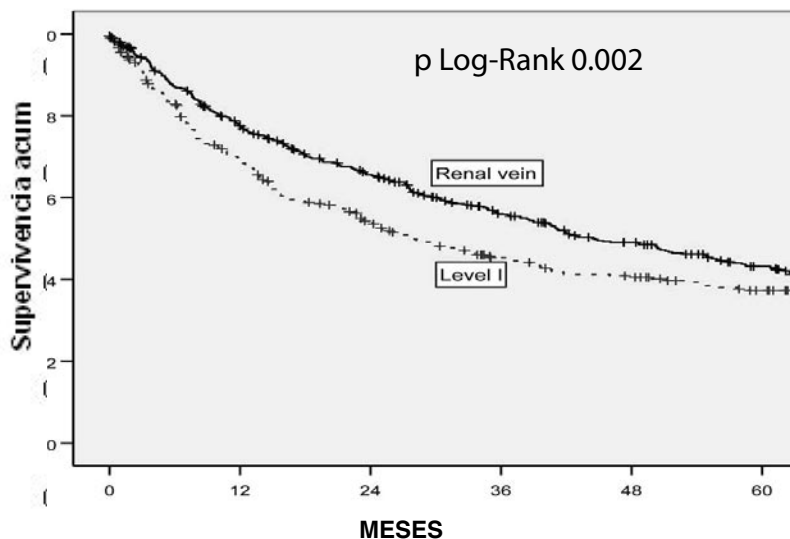


Figura: 21. Supervivencia cáncer-específica (Kaplan-Meier) en pacientes con afectación de VR (pT3a) vs. Nivel I (pT3b) (Cualquier N o M)

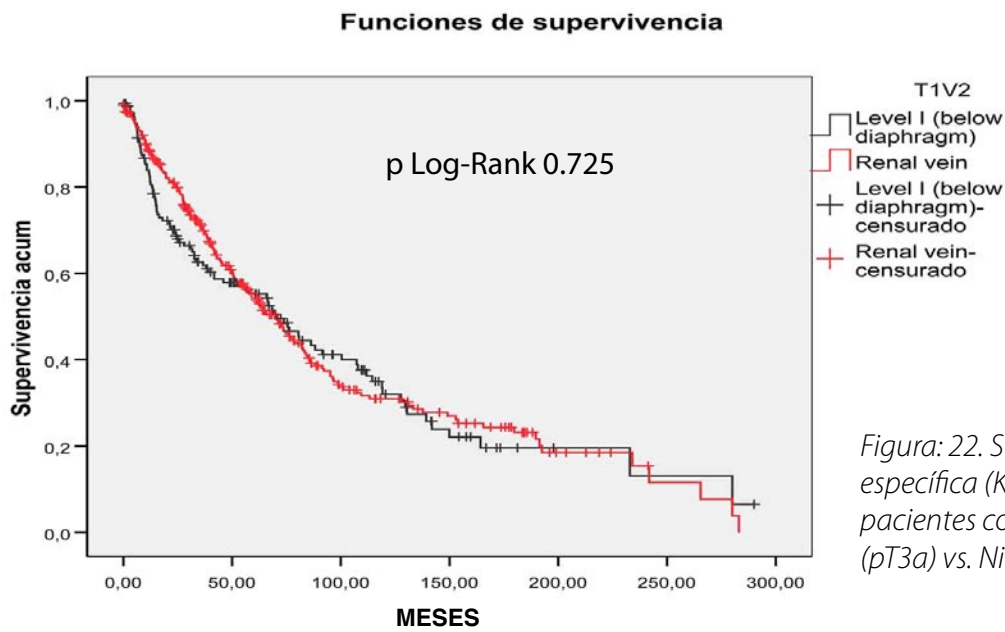


Figura: 22. Supervivencia cáncer-específica (Kaplan-Meier) en pacientes con afectación de VR (pT3a) vs. Nivel I (pT3b) (NOM0)

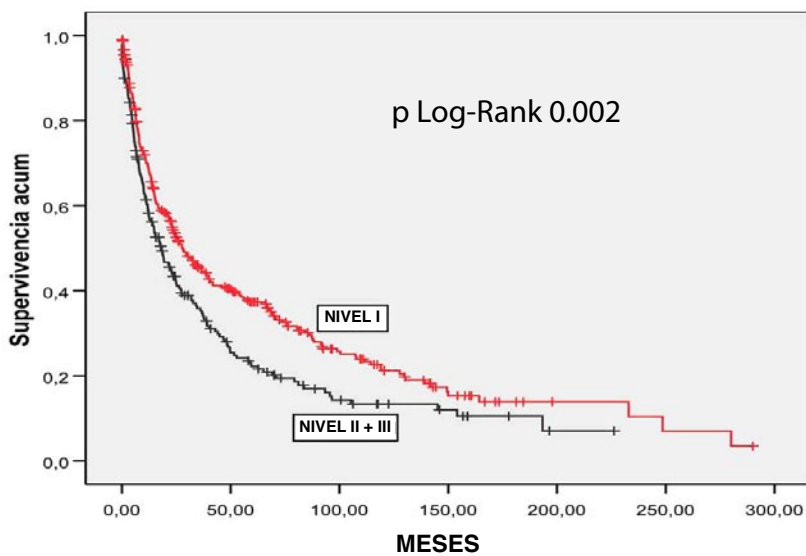


Figura: 23. Supervivencia cáncer-específica (Kaplan-Meier) en pacientes con Nivel I vs. Nivel II + III (Cualquier N o M) M)

5.4.2.4. Curva de supervivencia en función del grado Fuhrman

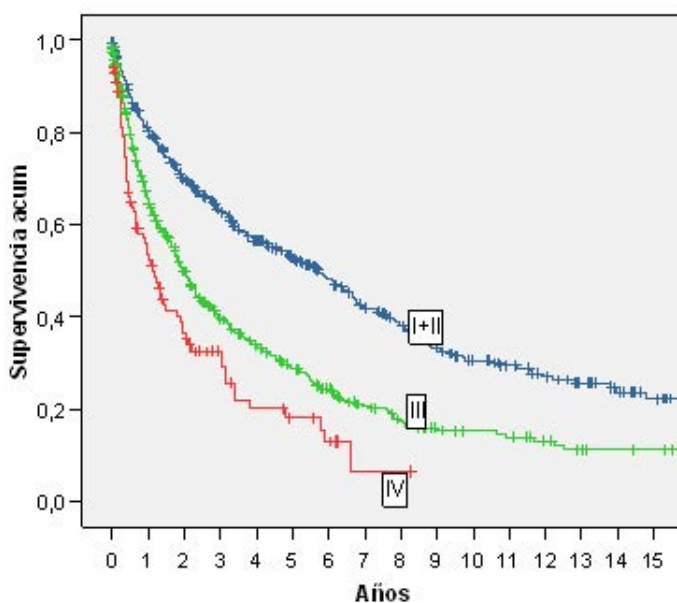


Figura: 24.

5.4.2.5 Curva de supervivencia en función de la existencia de metástasis en el momento de la cirugía (M0 vs. M1)

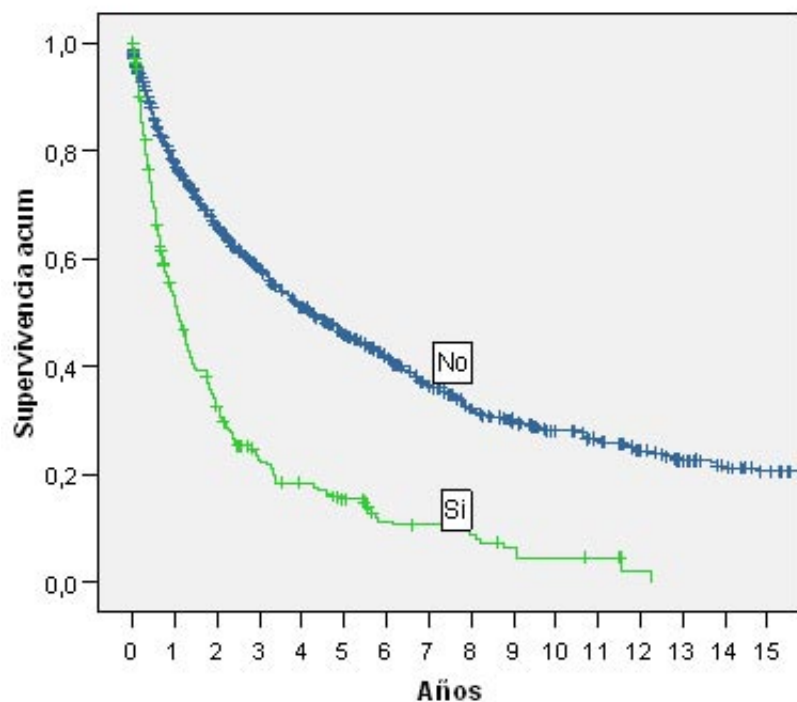


Figura: 25.

5.4.2.6. Curva de supervivencia en función de la invasión de la grasa perirrenal

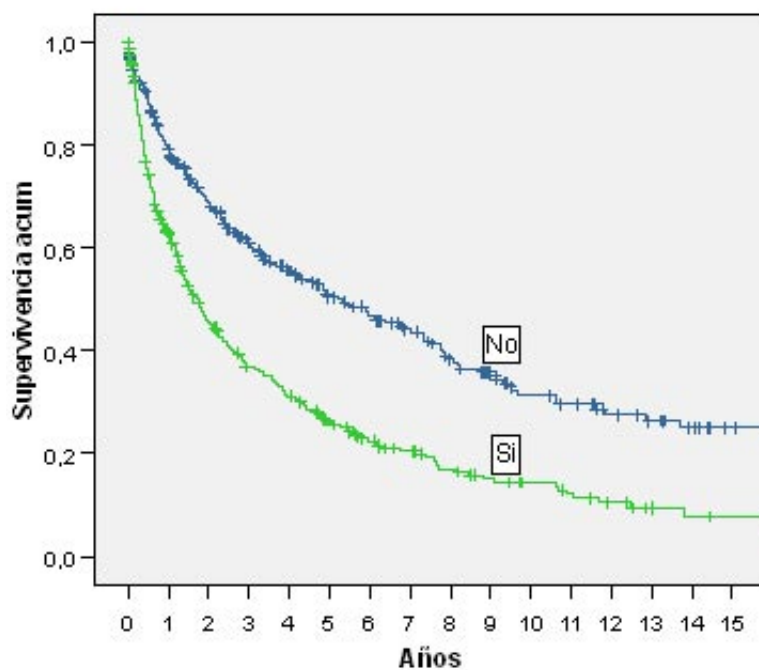


Figura: 26.

5.4.2.7 Curva de supervivencia en función de la invasión ganglionar

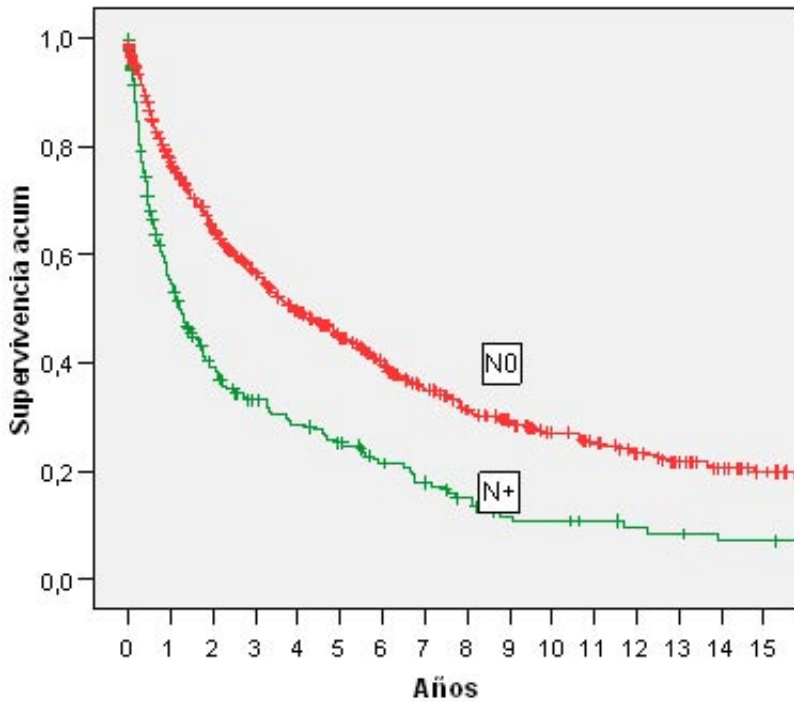


Figura: 27.

5.4.3 Desarrollo del modelo predictivo para el cálculo de la supervivencia global Índice pronóstico y razón de riesgos

La fórmula del índice pronóstico medio, se calcula a través de los coeficientes de la ecuación matemática obtenida del modelo de Cox (Tabla 28). Aunque en esta tabla no aparecen directamente los coeficientes, si no su transformación a riesgos relativos para darle más sentido clínico.

IPmedio = 0,283 NTR(1) + 0,406 NTR(2) + 0,488 NTR(3) + 0,765 Metástasis + 0,281 Inv_FAT+ 0,162 Ed 51-74 + 0,582 Ed >75 + 0,021 Tamaño 4-7 + 0,331 Tamaño >7 + 0,645 N+ + 0,252 GF 3 + 0,373 GF 4 = 0,974

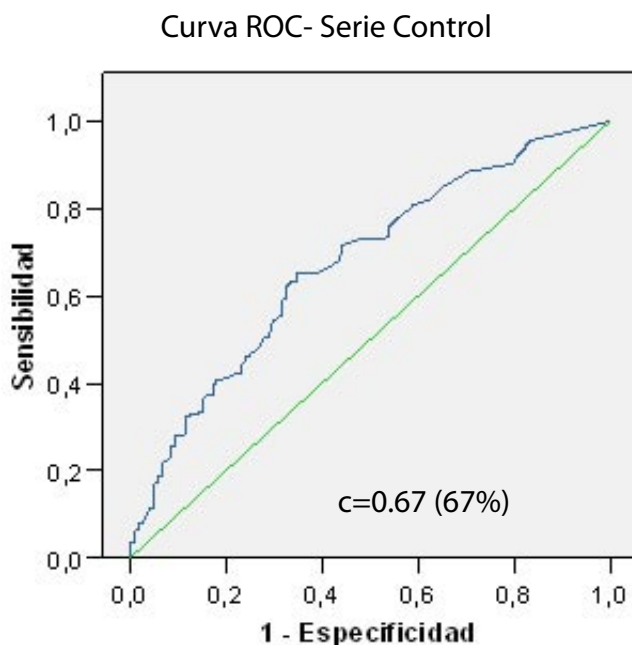


Figura: 28.

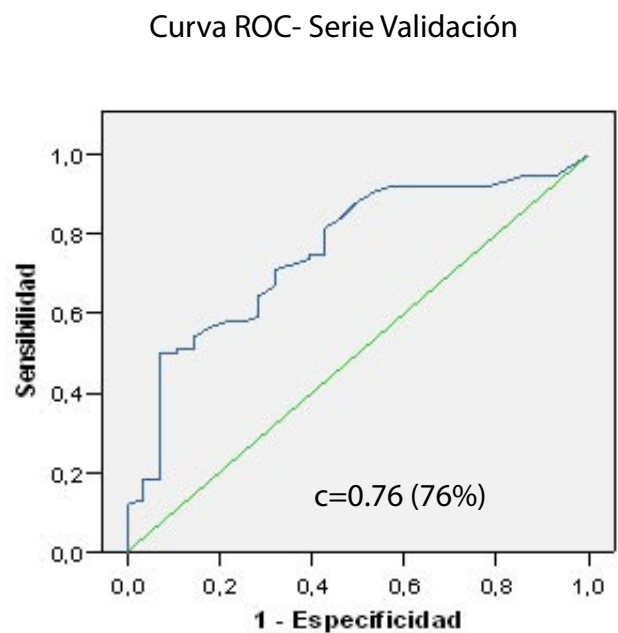


Figura: 29.

La tasa de riesgo se puede expresar a través de este indicador en lugar de utilizar los valores del sujeto para cada variable $h(t, X) = h_0(t)$

5.4.4 Validación del modelo en los dos grupos

El estadístico de discriminación C es el área de la curva ROC, construida con los valores de los índices pronósticos de las series control y validación y contrastadas con la mortalidad en cada una de las series. Es una forma de establecer un diagnóstico de muerte a partir de una variable cuantitativa que es el índice pronóstico.

El cálculo del estadístico de discriminación resultó ser $C=0,67$ (0,61-0,74) $p<0,001$ en la serie control.

El cálculo del estadístico de discriminación resultó ser $C=0,76$ (0,65-0,86) $p<0,001$ en la serie a validar.

5.4.5 Tabla para cálculo práctico de SG según la combinación de las diferentes variables en un escenario clínico concreto

Si se aplica el modelo de Cox a dos sujetos A y B, la razón de tasas de incidencia se estima a partir de la diferencia entre los índices pronósticos de dichos pacientes. A modo de ejemplo, planteamos el cálculo en tres pacientes con diferentes características

Sujeto 19 (patrón A): Paciente con 55 años, vena renal, sin invasión de grasa, tamaño tumor 8 cm, sin metástasis, grado Fuhrman 2 y N0.

$$IPC_A = -0,826$$

Sujeto 277 (patrón B): Paciente con 60, nivel III de trombo, con invasión de grasa, 8 cm de tamaño del tumor, sin metástasis, grado Fuhrman 3 y N0.

$$IPC_B = 0,178$$

El riesgo de muerte de los pacientes con patrón B es $HR = e^{0,178 - (-0,826)} = e^{1,002} = 2,72$ veces mayor que en los pacientes del patrón A.

Sujeto 420 (patrón C): Paciente con 60, nivel I de trombo, con invasión de grasa, 8 cm de tamaño del tumor, con metástasis, grado Fuhrman 3 y N+.

$$IPC_C = 1,44$$

El riesgo de muerte de los pacientes con patrón C es $HR = e^{1,44 - (-0,826)} = e^{2,26} = 9,64$ veces mayor que en los pacientes del patrón A.

Estimación de la probabilidad de supervivencia de un paciente

La función de supervivencia de un paciente con valores X en las variables pronósticas puede estimarse con la siguiente fórmula:

$S(t, X) = [S_x(t)] e^{IP}$ siendo S_x la función supervivencia en la media de las covariables.

Se estima la probabilidad acumulada de supervivencia a 2 años para los pacientes de los patrones A y B

$$S(2, A) = 0,584 \wedge \exp(-0,826) = 0,584 \cdot 0,437 = 0,255 \quad 79\%$$

$$S(2, B) = 0,584 \wedge \exp(0,178) = 0,584 \cdot 1,20 = 0,701 \quad 52,4\%$$

$$S(2, C) = 0,584 \wedge \exp(1,44) = 0,584 \cdot 4,20 = 2,453 \quad 10,4\%$$

6. DISCUSIÓN

La frecuencia de presentación del CCR con EVT es baja.⁴⁴⁴ Debido a este motivo la mayoría de los estudios publicados en la literatura se refieren a series pequeñas de pacientes y en la mayoría de los casos, un solo centro y un solo cirujano; con el inherente sesgo que esto conlleva. La verdadera intención que presidió la creación de este Consorcio de colaboración científica fue intentar paliar estas limitaciones, aumentando el número de centros, el número de pacientes y el número de cirujanos involucrados.

La cirugía del CCR con EVT implica gestos técnicos asociados, en muchos casos con morbilidad postoperatoria relevante. La posibilidad de realizar una estimación de dicha morbilidad en función de algunas variables preoperatorias conocidas puede suponer una herramienta útil al cirujano en su proceso de toma de decisiones. Asimismo la estimación de supervivencia global en este contexto clínico en base a datos específicos de cada paciente permitiría estratificar pacientes según su riesgo y tomar determinadas estrategias de seguimiento o tratamiento adyuvante.

El presente trabajo, aporta dos modelos predictivos inéditos, uno de mortalidad perioperatoria (30 días tras la cirugía) basado en variables clínicas y demográficas preoperatorias, y otro de predicción de SG en pacientes que finalmente son intervenidos mediante nefrectomía radical mas trombectomía. Los hallazgos más relevantes de nuestro trabajo y su puesta en contexto con la literatura específica sobre el tema son los siguientes:

6.1. Características de la población del estudio (grupos control y validación)

La población global de este estudio procede de una serie internacional multi-institucional de pacientes tanto de Europa como de Estados Unidos. Los datos generales en cuanto a edad, distribución por sexos y tipo histológico son muy similares a los publicados en otras series. Como ejemplo Wagner y cols., en una cohorte muy amplia de 1192 pacientes, comunica una edad media de 63,2 años (nuestra serie 62) y una distribución por sexos; masculino 66,2% y femenino 33,8% respectivamente (nuestra serie masculino 66,4%, femenino 33,6%) Fig. 14. Estos datos están en consonancia con los datos epidemiológicos actuales del CCR con EVT, más frecuente en hombres que en mujeres y con un pico de incidencia entre los 60 y 70 años.²²⁰

Como se ha descrito en el marco conceptual actual del CCR, cualquier tipo histológico de CCR puede presentar EVT. La distribución de esta amplia serie se ajusta en gran medida a lo publicado anteriormente, con una mayoría de casos clasificados como CCRc (90.3%) (Tabla 16). No solo este tipo histológico es el más frecuente entre todas las lesiones solidas renales asociado o no a componente sarcomatoide, sino que también la mayoría de casos que presentan EVT provienen de este tipo histológico. En el año 2004 el grupo de Memorial Sloan-Kettering, demostró en su serie como el CCR se asocia más frecuentemente a la extensión venosa que el OR o el CCRp. Este hallazgo se pone en relación con la bien conocida naturaleza y comportamiento benigno del OR y menos agresivo del CCRp en comparación con la variedad histológica dominante (CCRc).⁴⁴⁵

La distribución de los pacientes según el nivel de trombo varía mucho entre series. Básicamente depende del tipo de centro al que se refiera la publicación. Muchos pacientes Nivel II (por encima del diafragma) y todos los Nivel III (trombo en aurícula derecha) requieren ser intervenidos en un centro de tercer nivel que cuente con Servicio de Cirugía Cardíaca (circulación extracorpórea). En esta serie al tratarse de un estudio multiinstitucional, todos los centros incluidos excepto uno (MSKCC) disponen de posibilidad de circulación extracorpórea. En comparación con series uni-institucionales de tercer nivel, como por ejemplo la Clínica Mayo, la distribución de casos es muy parecida a la presentada (Vena Renal 40,6% vs. 48,2%, Nivel I 41,9% vs. 31,9%, Nivel II 11,1% vs. 13,2% y Nivel III 6,5% vs. 6,8%).⁴⁴⁶

Por el contrario, en estudios multiinstitucionales como el realizado por Wagner y cols., que incluyen instituciones sin Servicios de Cirugía Cardíaca, es notoria la tendencia a tener más pacientes con niveles bajos (Vena Renal y Nivel I), así, la distribución en esta serie fue: Vena Renal (78,2%), Nivel I (16,4%) y Nivel II + III (5,2%).²²⁰

Por tanto, la serie presentada, a pesar de incluir varias instituciones no adolece de sesgos de selección en cuanto al tipo de pacientes, incluyendo la mayor experiencia publicada en la literatura hasta el momento, especialmente en pacientes de mayor complejidad técnica con niveles de trombo altos (II y III).²²¹

En relación al tamaño tumoral y el grado histológico de Fuhrman, la serie se asemeja a otras, por ejemplo Wagner y cols., con una mayoría de pacientes con tumores por encima de 7 cm (64,2%) y una predominancia de lesiones de alto grado histológico (III-IV), prácticamente más de la mitad de ellas con grados de Fuhrman III o IV (III- 45,8% y IV-10,3%), Asimismo la presencia de extensión ganglionar (N1) o metástasis (M1) sucede aproximadamente en un 25% de los pacientes. Por tanto, un 25% de los pacientes se clasifican como localmente avanzados o metastásicos antes de la cirugía.

Como se explica en la Metodología, y con objeto de poder validar nuestro modelo con una serie internacional representativa, se optó por elegir al azar uno de los Centros participantes en el Consorcio, y una vez realizado el modelo con los otros Centros participantes, se validó con este último. Para ello se han detallado las características generales de las tres cohortes (Global, Control y Validación) que se exponen en la Tabla 16.

Asimismo se analizaron las posibles diferencias en cada una de las variables entre la serie Control y Validación. Como se puede observar según los valores del estadístico p, no hay diferencias ni en edad, sexo, tipo histológico, tamaño tumoral, grado de Fuhrman, invasión ganglionar o invasión de grasa. Si en cambio existen pequeñas diferencias en cuanto a la existencia de metástasis (23% vs. 34%), y nivel de trombo. La mayor diferencia en cuanto al nivel de trombo se produce en el Nivel III (7,7% vs. 0,8%) aunque asumimos este dato como una limitación, considerando que como está demostrado en la literatura el comportamiento pronóstico de los pacientes con Nivel III y Nivel II (ambos supra diafragmáticos) es muy similar,²²⁰ y tratándose de un grupo pequeño de pacientes no debe afectar a la validación global del modelo.

6.2.Mortalidad perioperatoria (MPO). Factores pronósticos del modelo

Globalmente la MPO de la serie fue del 4,7% (49 pacientes fallecieron en los primeros 30 días tras la intervención quirúrgica). Este dato está en consonancia con otras series como se puede observar en la correspondiente Tabla nº. 30.

La extensión cefálica del trombo tiene implicaciones directas en la técnica quirúrgica a utilizar, y está en la eventual morbilidad y mortalidad quirúrgica. El nivel de trombo aumenta la dificultad técnica y por tanto el riesgo quirúrgico. Como ya se ha descrito previamente en pacientes con trombos Nivel II y III, es preciso el concurso multidisciplinar (movilización hepática, control de la vena cava por debajo del diafragma, uso de by pass venoso-venoso sobre la circulación cardíaca derecha, parada cardiocirculatoria y asistencia en hipotermia moderada o profunda con circulación extracorpórea (CEC), abordaje mediante esternotomía o tóracotomía derecha etc.). Todos estos procedimientos pueden tener impacto en la morbilidad y mortalidad relacionada con la cirugía. Goetzel y cols., demostraron en su serie de 56 pacientes, que las complicaciones quirúrgicas eran mayores en pacientes que presentaban trombo tumoral en relación a los que solo tenían tumor renal sin EVT. Sin embargo, la SG no fue diferente entre ambos grupos.²²⁵

Tabla 30. MPO. Series mundiales más representativas.

Autor	Periodo	Pacientes	MPO
Blute y cols., ³³⁵	1970-2000	540	5,8 %
Goetzel y cols., ²²⁵	1989-2003	56	1,8 %
Jibiki y cols., ⁴⁴⁷	1980-2001	31	0
Nesbitt y cols., ⁴⁴⁸	1989-1996	37	2,7 %
Sweeney y cols., ⁴²⁰	1985-2001	96	5,2 %
Tsuji y cols., ⁴⁴⁹	1983-1999	33	6,1 %
Lubahn y cols., ⁴⁵⁰	1991-2005	44	2,3 %
Haferkamp y cols., ⁴¹⁷	1993-2005	134	10 %
Parekh y cols., ²²⁶	1998-2002	49	8 %
Martínez-Salamanca y cols.,⁴⁵¹	1970-2006	1215	4,2%

La MPO aunque aparece recogida como variable en la mayoría de las series publicadas, no existen estudios que analicen detalladamente cuales pueden ser las variables que la afecten. Del mismo modo, no existe ningún nomograma publicado que prediga dicha situación.

En esta serie, se han analizado los posibles factores preoperatorios conocidos por el cirujano antes de realizar la intervención que podrían influir en la MPO. Entre ellos la edad, el sexo, el nivel de trombo, el tamaño tumoral y la existencia de metástasis antes de la cirugía (Tabla 20.).

Globalmente, la edad ($p=0,001$) (mayores de 51 y especialmente mayores de 75), el sexo masculino ($p=0,025$) (y el nivel de trombo III (uso de CEC) ($p=0,001$) son los factores con mayor repercusión pronóstica en la estimación de la MPO. Estos datos se demuestran claramente en el análisis multivariante realizado (Tabla 20). Sin embargo ni el tamaño tumoral ni la existencia de metástasis influyeron en la MPO en nuestra experiencia.

La edad, sin duda, es un factor bien conocido de morbilidad postoperatoria así como la presencia de comorbilidades. En esta serie, el riesgo aumenta casi tres veces (RR 2,92) en el grupo de 51 a 74 años y más de 6 veces (RR 6,65) en pacientes con edades superiores a 75 años. En contraste, otros autores no encuentran relación entre las complicaciones perioperatorias, si bien no analizan específicamente con la edad global o por grupos.

Asimismo el sexo masculino se ha revelado como un factor ominoso en el pronóstico (RR 2,42). Este hecho tiene difícil explicación y quizás se debe a factores de confusión (más comorbilidades asociadas, etc.) que no hemos alcanzado a conocer. En relación al nivel de trombo que podría ser una posible variable de confusión la distribución por sexos resultó ser muy similar (Tabla 16).

El nivel anatómico del trombo tumoral, como ya se expuso previamente está muy relacionado con la complejidad de la técnica quirúrgica a utilizar. Así, en los pacientes con EVT Nivel III, siempre se necesita el uso de circulación extracorpórea (CEC), que aumenta el riesgo de morbilidad postoperatoria (parada cardíaca, hipotermia, anticoagulación, etc.). En esta serie la existencia de nivel III o lo que es lo mismo el uso de CEC incrementa el riesgo de muerte en el postoperatorio más de 11 veces (RR 11,2). Si comparamos los pacientes con trombo en VR (nefrectomía radical prácticamente estándar) con los de máxima complejidad (Nivel III) la cifras de MPO varían del 2

al 19,4% respectivamente. En la serie de la Clínica Mayo, estas cifras son muy similares (1,2% vs. 15%).³³⁵ y en la serie de UCLA (2% vs. 11%).⁴¹⁸

Las principales complicaciones que pueden conducir al fallecimiento del enfermo directamente relacionadas con el uso de CEC, son la coagulopatía, el fallo renal, la lesión neurológica y la hemorragia retroperitoneal.^{452,453}

Recientemente, Such y cols,²⁸¹ han publicado una serie amplia de pacientes provenientes de 5 grandes instituciones Europeas y norteamericanas analizando la MPO y el impacto del uso de CEC con o sin el uso de hipotermia profunda asociada en pacientes con EVT Nivel III. La MPO de la serie fue del 22%, la media de unidades transfundidas de 16,3 (12,5-14). En su experiencia los factores relacionados con MPO fueron el grado de Fuhrman, el estadio patológico (pT), el ECOG PS, tamaño tumoral, edad avanzada y el uso de CEC sin hipotermia profunda asociada. En los pacientes que usaron CEC mas hipotermia profunda en lugar de normotermia, la MPO descendió de 37,5% al 8,3% ($p=0,006$), siendo el uso de dicha hipotermia profunda un factor protector en relación a la MPO (HR 0,13).²⁸¹

Este hallazgo está muy controvertido, ya que clásicamente se había preferido el uso de la CEC con hipotermia moderada.²⁷⁴ y no profunda. Los autores no aportan una explicación plausible a estos resultados y los relacionan con la eventual protección de la función renal del riñón contralateral, y la disminución de la isquemia hepática, ventajas demostradas para la hipotermia profunda en cirugías de reparación de aneurisma de aorta.⁴⁵⁴ En esta serie, no se ha podido analizar el efecto de ambas opciones por carecer de esta información en nuestra base de datos.

Sweeney y cols., (The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center) publicaron su experiencia en un total de 96 pacientes, encontrando un importante incremento de la MPO en los pacientes con EVT Nivel II/III de hasta el 19%. En su serie las causas más frecuentes de MPO fueron variadas; fallo hepático secundario a Síndrome de Budd-Chiari, IAM y TEP.⁴²⁰

En relación a la transfusión sanguínea como variable relacionada con la morbilidad y mortalidad perioperatoria, los grupos de la Clínica Mayo y Cleveland Clinic respectivamente publicaron un rango de unidades de sangre transfundidas desde 3 a 70, aumentando el riesgo de hemorragia en tumores izquierdo con trombos muy cefálicos (Nivel II y III).^{455,456}

Lubahn y cols., demuestran en su serie que el uso de CEC tiene impacto tanto en las complicaciones perioperatorias ($p<0,02$) como en la MPO, con un RR de 4 veces.⁴⁵⁰ Sin embargo estos mismos autores afirman que el uso de CEC aunque tiene impacto en la MPO y riesgo de complicaciones no afecta la supervivencia global incluso en pacientes con metástasis en el momento de la cirugía.⁴⁵⁰

Algunos autores han relacionado la cirugía citoreductora (pacientes M1 preoperatorios) con un aumento en las complicaciones perioperatorias. Franklin y cols y Rackley y cols publicaron cifras de 12,7% y 16% respectivamente.^{457,458} En esta serie la existencia de metástasis ($p=0,97$) no aumentó de manera significativa el riesgo de MPO, por tanto no fue incluida como variable en el modelo final de predicción.

6.2.1. Impacto del modelo predictivo en el cálculo de la mortalidad perioperatoria (MPO). Implicaciones clínicas

Los modelos matemáticos utilizados para la predicción pronóstica en pacientes con CCR que se han publicado hasta el momento se refieren a estimación de SLP, SCE o SG. Pero, ninguno de ellos predice la MPO como objetivo del modelo.

Estos modelos ofrecen información específica para cada paciente individual, en lugar de los clásicos grupos de riesgo. Por esta razón tienen una potencial aplicación en la toma de decisiones clínicas así como en el proceso de información al paciente y su familia.

En nuestro caso, la posibilidad de estimar con alta precisión, el riesgo que tiene un paciente individual que presenta unas determinadas características clínicas puede ser muy útil en la estrategia preoperatoria e intraoperatoria para, por ejemplo, conociendo su alto riesgo, intentar optimizar al máximo todos los factores que puede influir en su morbilidad, a saber: adecuado estudio diagnóstico del nivel de EVT, elección de la técnica quirúrgica con menor morbilidad (Nivel II, abordaje abdominal vs. torácico (CEC)), profilaxis antibiótica y antitrombótica, adecuado estudio anestésico preoperatorio, optimización de la función respiratoria y cardíaca, manejo adecuado de comorbilidades y medicaciones concomitantes, etc.

Una vez conocidas las variables pronósticas más importantes (edad, sexo y nivel de trombo tumoral) y tras desarrollar el modelo matemático adecuado según lo expuesto en el apartado metodológico, podemos predecir con una exactitud del 77,9% (C-index 0.779) la probabilidad de fallecer en los siguientes 30 días a la cirugía.

Con la Tabla que se expone en el apartado 2.5 de los resultados, podemos calcular la MPO en un escenario clínico concreto. Ejemplarizaremos con dos supuestos extremos:

Paciente 1: Mujer de 45, con una masa renal de 9 cm en riñón derecho y un trombo que ocupa la vena renal sin llegar a la vena cava. Se le propone realizar una nefrectomía radical derecha con trombectomía. La mujer nos pregunta, Doctor ¿Qué riesgo tengo de morir en el postoperatorio? Aplicando la fórmula, podemos afirmar con una fiabilidad del 77,9% que su riesgo de muerte en los primeros 30 días tras la cirugía es del 0,006, es decir, muy baja.

Por el contrario, veamos este segundo paciente:

Paciente 2: Varón de 79 años con una masa renal izquierda de 10 cm y un trombo en la aurícula derecha. La familia nos pregunta "si creemos que merece la pena operarle, y que cual es su riesgo de morir siendo tan mayor". Aplicamos la fórmula de cálculo y obtenemos que su riesgo de MPO sea muy alto, del 53%. Quizás este dato pueda ayudar en el complejo proceso de toma de decisiones.

Para asegurar la fiabilidad y reproducibilidad del modelo se realizó asimismo una calibración y discriminación con la serie de Milán obteniendo una capacidad predictiva incluso superior a la serie control (c-index 0,796).

6.3. Factores pronósticos de supervivencia global en nuestro modelo predictivo

Supervivencia Global

El seguimiento medio de nuestra serie fue ligeramente superior a los 24 meses. Como se puede observar en la Tabla 31, en el rango de la series más maduras (16-61), la mediana de SV en meses fue de 33,8 meses (2,7 años) en el límite superior del rango publicado (14-35 meses). La supervivencia a los 1, 5 y 10 años fue del 71,4, 37,3 y 19,5% respectivamente. La mayor parte de las series comunican la SV a 5 años que fluctúa en un rango, entre 35-42%.

6.3.1. Tamaño tumoral y grado de Fuhrman

Al igual que en otras series, 220,335,417 se ha documentado que el tamaño tumoral y el grado de Fuhrman son predictores independientes de SG, tanto en los análisis univariantes como multiva-

Tabla 31: SG. Series mundiales más representativas

Autor	MS meses	Nº pac	Mediana SV (meses)			SV 5 años (%)		
			Total	M0	M1	Total	M0	M1
Haferkamp y cols., ⁴¹⁷	16	111	-	52	11	-	46	6,5
Karnes & Blute y cols ²⁸⁷	-	614	-	-	-	-	55	13
Klatte y cols ⁴¹⁸	25	321	28	116	16	36	65	19
Lambert y cols ⁴¹⁶	18	118	-	-	-	42	61	-
Wagner y cols ²²⁰	61	1192	14	-	-	-	-	-
Sweeny y cols ⁴²⁰	25	96	35	38	20	35	40	28
Neves y cols ²³⁸	51,2	54	-	15	7,5	-	68	12,5
Skinner y cols ⁴⁵⁹	-	45	-	-	-	-	40	0
Montie y cols ⁴⁶⁰	-	58	-	-	-	-	59	25
Hatcher y cols ⁴⁴⁴	-	35	-	-	-	-	69	13
Suggs y cols ⁴⁶¹	-	31	-	-	-	-	57	0
Swierzewski y cols ²⁷⁶	-	100	-	21,1	-	-	64	20
Martínez-Salamanca	24,7	1215	33,8	-	-	37 (T3b)	50	16
et al⁴⁵¹						22 (T3c)		

riantes. El tamaño tumoral >7 cm ($p<0,06$) y el grado Fuhrman III ($p<0,078$) o IV ($p<0,008$) fueron los predictores más importantes de mortalidad ($p<0,000$, Tabla 27).

Otro aspecto relevante, es la diversidad del impacto pronóstico que pueden tener algunas variables anatomopatológicas y su inclusión en modelos de predicción. En concreto, el grado nuclear de Fuhrman y la necrosis tumoral tiene un diferente significado pronóstico de acuerdo con los diferentes subtipos histológicos.^{359,376,462} Sobre la base de estas últimas consideraciones, el uso del grado nuclear de Fuhrman en el modelo UISS podría ser inadecuado. Por las mismas razones, el grado nuclear de Fuhrman no se ha contemplado entre las variables del nomograma de Kattan.⁴²² De cualquier manera en la experiencia de esta serie, el grado nuclear ($p=0,008$) y el tamaño tumoral ($p=0,06$) demostraron su papel pronóstico tanto en el análisis uni como multivariante y fue incluido en el modelo, no así la necrosis tumoral, dato no recogido originalmente en nuestra base de datos.

6.3.2. Afectación ganglionar (N1) o metastásica (M1)

La enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico (N1 y/o M1) ha demostrado ser un predictor independiente de disminución de SV, a pesar de la eventual afectación venosa.^{270,335,417,419,463-465} Se ha sugerido, sin embargo, que la afectación ganglionar puede estar relacionada con el nivel del trombo tumoral.⁴⁶⁴⁻⁴⁶⁶ Esto sigue siendo controvertido, ya que algunos investigadores no han encontrado una asociación entre el nivel de EVT y la eventual afectación ganglionar (N).^{419,460} En esta serie, existe una relación entre el nivel de trombo tumoral y el estado N, ya que un nivel de trombo tumoral mas cefálico (proximal) se asociaba con afectación ganglionar (VR: 20% Nivel I: 32%, y Nivel II: 36%, (Tabla 25). Estos datos sugieren que un trombo tumoral de nivel alto puede

estar asociado con enfermedad avanzada. En contraposición, en la serie, no fue posible poner de manifiesto una asociación clara entre la existencia de metástasis y el nivel de EVT (Tabla 25).

Se realizó un análisis para comparar pacientes N0M0 vs. N1 o M1 y se puso de manifiesto una disminución en la SG a 5 años entre los pacientes N0M0 vs. N+M1, independientemente del nivel de trombo tumoral (VR: 55% vs. 35%; Nivel I: 55% vs. 24% y un Nivel II: 36% vs. 23%, Tabla 25). Curiosamente, los pacientes N+ M1 presentaron mejor supervivencia que los M1 o N+ por separado. Sin embargo estos resultados, no fueron estadísticamente significativos.

6.3.3. Impacto del nivel anatómico del trombo tumoral

Un aspecto crítico adicional relacionado con la construcción de modelos matemáticos, es la necesidad de su continua adaptación a las variaciones en curso en las clasificaciones internacionales de las diferentes variables anatómo-patológicas incluidas. Este aspecto es particularmente relevante en la definición de la extensión patológica del tumor primario. Casi todos los modelos matemáticos disponibles, utilizan la versión TNM de 1997 que es muy similar a la versión 2002.⁴⁶⁷ Sin embargo, es posible disponer de la versión 2009.²⁰⁸ A propósito de esta amplia serie, al realizarse la predicción sobre sólo tres categorías TNM (pT3a, pT3b y pT3c) se ha preferido usar el nivel de trombo tumoral (VR- pT3a, Nivel I- pT3b, Nivel II-III pT3c) como variables subrogada del estadio patológico (pT).

De los modelos publicados hasta el momento el único que incluye (como la serie del presente trabajo) el nivel de trombo tumoral es el publicado por la Clínica Mayo.⁴⁶⁸

Por tanto, nuestra aportación puede ser útil en el cálculo de SV de esta población de pacientes con CCR y EVT ya que no existen muchos modelos disponibles a tal efecto.

6.3.4. Infiltración de la grasa renal

La invasión de la grasa perirrenal ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en varios estudios.^{378,427,428} Sin embargo, una de las debilidades de la clasificación actual del TNM es que no distingue entre la invasión de la grasa perirrenal y la invasión de la grasa del seno renal (ambas estatificadas como pT3a desde 2002). De hecho, la invasión de la grasa en el seno renal parece guardar relación con un peor pronóstico.¹⁶⁷ En la presente serie y de forma similar a otros autores,^{469,470} la infiltración de grasa renal resultó ser un factor predictor independiente de mortalidad ($p < 0,001$; HR:1,96).

La importancia de la invasión tumoral en la grasa perirrenal y su impacto negativo en el pronóstico de pacientes con CCR invadiendo la VR y la VCI fue descrita por Leibovich en 2005 y más recientemente por Ficarra y cols.,⁴⁷⁰⁻⁴⁷² quienes reclasificaron el CCR localmente avanzado en tres subgrupos con pronósticos significativamente diferentes y propusieron un nuevo sistema de estadificación pT3a, pT3b, y pT4.⁴⁷¹ Un grupo I (pT3a) incluyó pacientes con invasión de la grasa perirrenal o trombosis de la VR o VCI por debajo del diafragma; grupo II (pT3b) incluyó pacientes con trombosis tumoral en la VR o VCI e infiltración concomitante de la grasa perirrenal y, por último, el grupo III (pT4) incluyendo pacientes con invasión de la glándula suprarrenal o de la grasa de Gerota o trombosis en la VCI por encima del diafragma.⁴⁷¹

Al igual que en otros estudios, la serie de Wagner y cols., mostró que la infiltración grasa perirrenal fue un factor pronóstico independiente del CCR con implicación de la VR, pero no en CCR metastásico (N0,M0), con implicación de la VCI.^{464,465} A diferencia de lo resultados de Ficarra, Wagner y cols., no encontraron ninguna diferencia significativa en el pronóstico basado en el nivel de afectación de la VCI.

6.4. Impacto del modelo predictivo en el cálculo de supervivencia. Implicaciones clínicas

Los modelos matemáticos usados para la predicción pronóstica en pacientes con CCR difieren en la estructura, variables clínicas y/o anatomopatológicas incluidas, la población de pacientes utilizados para la validación, y los diferentes criterios de evaluación. De acuerdo con su estructura, los modelos matemáticos se clasifican en nomogramas y algoritmos. Los primeros representan gráficamente los resultados del análisis multivariante y permiten calcular la SV puntual de los pacientes sometidos a nefrectomía radical por CCR. Proporcionan información específica para cada paciente individual, en lugar de situar al paciente en un determinado grupo pronóstico. Por esta razón, tiene una importante aplicación natural para el consejo oncológico de los pacientes sometidos a nefrectomía radical por CCR así como en su seguimiento.

Por el contrario, los algoritmos clasifican a los pacientes en categorías pronósticas. Son herramientas de gran ayuda no sólo en la planificación de seguimiento postoperatorio, sino también en el diseño e interpretación de los resultados de los ensayos clínicos. Los modelos matemáticos incluyen variables clínicas o anatomopatológicas, o con mayor frecuencia ambas. Los modelos que sólo incluyen variables clínicas se caracterizan por una precisión de pronóstico significativamente inferior a los que utilizan variables anatomopatológicas (Tabla 14).

Entre los dos modelos que solamente incluyen variables clínicas, el algoritmo de Cindolo y cols.,⁴²³ es un poco más preciso que el de Yacyioglu y cols.,⁴³⁹ en la predicción de la SLP, SCE y SG. Uno de los puntos más controvertidos sobre los modelos que incluyen variables anatomopatológicas es el papel del subtipo histológico tumoral. Algunos modelos de predicción tienen diferentes puntuaciones de acuerdo con los distintos subtipos,⁴²² mientras que otros se han desarrollado exclusivamente para el CCR de células claras;^{378,426} por otro lado, otros no tienen en cuenta el subtipo histológico como una variable importante.^{428,468} Esta variabilidad es una demostración de las controversias que existen en la literatura sobre el impacto pronóstico final del subtipo histológico.

En 2003, Cheville y cols.,³⁷³ publicaron una disminución en la SCE en los pacientes con CCRc que en pacientes con CCRp o CCRcr. En la serie de la Clínica Mayo, estas diferencias fueron estadísticamente significativas incluso después de ajustar el estadio patológico o el grado tumoral. Estos datos apoyan la estrategia para desarrollar diferentes modelos matemáticos para subtipos histológicos diferentes.^{378,426}

En contraposición, en un estudio internacional multicéntrico liderado por Patard y cols.,²²⁴ no confirmaron el valor predictivo independiente del subtipo histológico en el pronóstico de los pacientes con CCR. Este estudio apoya los modelos que no tienen en cuenta el subtipo tumoral. La ausencia de correlación entre las características morfogénicas y los resultados estadísticos en las evaluaciones pronósticas se pueden explicar por la asignación incorrecta del subtipo, más común en los casos diagnosticados antes de la publicación de la clasificación de Heidelberg, adoptada por la UICC / AJCC en 1997¹⁰³ y, desde el punto de vista estadístico, por el predominio de casos de CCRc (90,3%).^{473,474} En la presente serie, al tener la mayoría de pacientes histología de células claras, el subtipo histológico no aparecía como factor pronóstico importante, y por tanto se decidió no incluirlo como variable pronóstica.

La mayoría de los modelos matemáticos publicados hasta la fecha sólo se validaron en pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico (nefrectomía). El modelo propuesto por Motzer y cols.,¹⁶⁷ es el único que puede ser usado para estratificar pacientes con CCRm que no hayan recibido tratamiento quirúrgico. Por lo tanto, este modelo podría ser útil para realizar ensayos clínicos fase II y III de neoadyuvancia en pacientes con CCR y EVT. De esta manera se podría evaluar objetivamente la respuesta de fármacos (inmunoterapia, quimioterapia, antioangiogénicos, etc.) en este subgrupo de pacientes.

Los sistemas integrados o algoritmos, que son capaces de clasificar a los pacientes en grupos pronósticos diferentes, deben preferirse para la planificación del seguimiento y en el diseño e interpretación de los resultados de ensayos clínicos. En este contexto, el más preciso para el CCR convencional es el SSIGN, propuesto por el grupo de la Clínica Mayo. Por el contrario, la UISS permite la estratificación de los pacientes, independientemente del subtipo histológico de tumor. El UISS es probablemente más adecuado en el caso de enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico.

Por otra parte, los nomogramas son más útiles en la práctica clínica diaria, ya que estiman de forma precisa la supervivencia de cada paciente y permiten una correcta orientación postoperatoria de los pacientes sometidos a nefrectomía radical por CCR.

El nomograma Sorbellini es el más adecuado para ser utilizado en pacientes con CCR de células claras.⁴²⁶ El nomograma de Kattan⁴²² podría tener aplicaciones más limitadas en pacientes con CCR papilar o cromóforo. El nomograma de Karakiewicz⁴³³ parece tener una capacidad muy alta de predicción en todos los subtipos de CCR. El mejor predictor del pronóstico de supervivencia de los pacientes con enfermedad metastásica tratados mediante nefrectomía radical e inmunoterapia IL-2 es el modelo propuesto por Leibovich y cols.,⁴⁶⁸ El modelo descrito por Motzer y cols.,¹⁶⁷ en el año 2002 es el único capaz de estratificar pacientes con CCRm, no candidatos a cirugía citoreductora. El modelo de Kim y cols.,⁴²¹ es la único que incluye marcadores moleculares, que podrían proporcionar información pronóstica exacta en este contexto.

La aportación de este trabajo (modelo predictivo-nomograma), es especialmente útil en pacientes con CCR y EVT, ya que ninguno de los expuestos anteriormente está basado en una serie exclusiva de pacientes con CCR y EVT, ni tan extensa. El poder aportar información pronóstica a unos determinados pacientes, puede ser útil para el clínico en el proceso de toma de decisiones y la elección de tratamientos adyuvantes.

6.5. Limitaciones del estudio

El presente estudio, aun cuando se ha llevado a cabo con las máximas garantías metodológicas en cuanto a selección de la muestra, validación interna, selección y categorización de las variables, pudiera plantear algunas cuestiones como las que se señalan a continuación:

6.5.1. Sesgos de selección

El ámbito del estudio a pesar de ser multicéntrico, fue de carácter retrospectivo y no prospectivo. Sin embargo muchos de los centros implicados y sus cirujanos son referencia en sus respectivos países para esta patología, por lo que la validez externa pudiera ser mayor a un estudio de un solo centro, un solo cirujano. El hecho de tratarse de centros de referencia con gran volumen de casos, pudiera afectar al cálculo de la MPO, aunque no existe ninguna evidencia que relaciona las cifras de MPO con el volumen de casos que se intervienen.

Los criterios de exclusión, al eliminar pacientes que no cumplen alguno de los criterios expuestos en la metodología, puede considerarse un sesgo del estudio, pero este hecho nos asegura la homogeneidad de la muestra.

6.5.2. Sesgos de información

La recogida de variables analizadas ha sido retrospectiva así como la revisión anatómo-patológica de las piezas como ha quedado reflejado en la metodología. Habría sido preferible disponer de un patólogo especializado en uro patología de referencia que revisara todas las muestra pero este

hecho entraña gran dificultad debido a las características del estudio (internacional, multiinstitucional y largo periodo de seguimiento), pero quizás las condiciones del estudio reflejan más la “realidad real” en contraposición con la “realidad ideal”.

6.5.3. Sesgos de confusión

La asociación de los diferentes eventos estudiados con las variables incluidas en este estudio podría modificarse por la presencia de otras variables no incluidas en este trabajo. Entre dichas variables consideramos el estado clínico del pacientes (ECOG, Karnofsky, comorbilidades), el tipo de bypass (normotermia vs. hipotermia profunda), la embolización preoperatoria, la invasión de grasa perirrenal vs., seno renal, la invasión microscópica de la pared de la vena renal o de la cava. Es por ello que estudios futuros deben confirmar nuestros hallazgos.

De cualquier manera, esta serie representa la mayor experiencia mundial publicada hasta el momento, que incluye más del doble de pacientes con afectación de VCI que estudios previos y más de cuatro veces con afectación de aurícula.

7. APORTACIONES MÁS RELEVANTES

El presente estudio basado en una serie de casos de procedencia multiinstitucional agrupada en un Consorcio internacional confirma y expande el cuerpo de conocimientos actual en relación a varios aspectos del CCR con EVT y los resultados permiten realizar algunas aportaciones singulares:

Primero: Representa la mayor serie publicada hasta el momento, en número de casos recogidos con un amplio seguimiento, sobre todo de pacientes con EVT por encima de la VR.

Segundo: Describe y analiza la contribución pronóstica de diferentes variables clínicas disponibles en el momento del diagnóstico.

Tercero: Aporta una herramienta matemática (modelo predictivo) que permite la estimación del riesgo individual preoperatorio en función de variable conocidas antes de la intervención quirúrgica con una alta capacidad predictiva

Cuarto: Confirma la alta capacidad de predicción pronóstica de variables anatomopatológicas (tamaño tumoral, invasión de grasa y grado nuclear de Fuhrman) así como del estadio tumoral (presencia de metástasis o extensión ganglionar).

Quinto: Desarrolla y valida un modelo predictivo matemático electrónico (nomograma) específico para pacientes con extensión venosa tumoral que es aplicable de manera sencilla y eficaz para el cálculo de la supervivencia a diferentes momentos en el tiempo durante el seguimiento

Sexto: Valida modelos para posibilitar contrastar su capacidad predictiva en otros escenarios y series uni-institucionales

MOST RELEVANT CONTRIBUTIONS

This study based on a series of cases from a multi-institutional database, grouped in an International Consortium confirms and expands the current body of knowledge regarding various aspects of the RCC (Renal Cell Carcinoma) with VTE (Venous Thrombus Extension) and the results allow showing some unique contributions:

First: It represents the largest series published to date, regarding number of cases reported with a wide follow up, especially in patients with VTE over the RV.

Second: Describes and analyze the prognostic contribution of different available clinical variables at time of diagnosis.

Third: It provides a mathematical tool (predictive model) that allows estimation of preoperative individual risk based on variables known before surgical intervention with a high predictive accuracy.

Fourth: Confirms high predictive prognostic pathological variables (tumor size, fat invasion and Fuhrman nuclear grade) and tumor stage (presence of metastasis or lymph node extension).

Fifth: Develops and validates an electronic mathematical predictive model (nomogram) specific for patients with VTE which is easily and effectively applicable for survival calculation at different points in time during follow-up.

Sixth: It valid models to enable to compare their predictive capability in other sites and uni-institutional series.

8. CONCLUSIONES

La realización del presente trabajo de investigación clínica y el análisis crítico de sus resultados permite formular las siguientes conclusiones a nuestros objetivos planteados:

1. Las principales variables que tienen impacto en la mortalidad preoperatoria son el sexo, la edad y el nivel anatómico del trombo tumoral.
2. Los factores pronósticos mas importantes de supervivencia global han resultado ser la edad, el nivel anatómico del trombo tumoral, la invasión de grasa perirrenal, el tamaño tumoral, la existencia de metástasis, el grado nuclear de Fuhrman y la invasión ganglionar.
3. El desarrollo del modelo predictivo para el cálculo de la MPO utilizando tres variables preoperatorias conocidas (sexo, edad y nivel de trombo tumoral) permite estimar con una fiabilidad del 77,9% el riesgo individual de fallecer en los primeros 30 días tras la cirugía.
4. Conociendo diferentes variables pre y postoperatorias y utilizando nuestro modelo predictivo electrónico para el cálculo de la supervivencia, es posible estimarla de forma individualizada y con una con una fiabilidad del 67% a los 1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 años.
5. La validación externa de ambos modelos predictivos arroja una fiabilidad de predicción del 79,6% para el modelo de mortalidad preoperatoria y del 76% para el modelo de supervivencia global.

CONCLUSIONS

The performance of this clinical research and the critical analysis of its results allow formulating the following conclusions to our stated objectives:

1. The main clinical variables that impact on the POM (Perioperative mortality) are gender, age and anatomical level of tumor thrombus.

2. The most important prognostic factors of OS (Overall survival) have proved to be age, anatomical level of tumor thrombus, perirenal fat invasion, tumor size, the presence of metastasis, Fuhrman nuclear grade and lymph node invasion.
3. The development of predictive model for the calculation of POM using three for known preoperative variables (sex, age and level of tumor thrombus) allows estimating with a reliability of 77.9% the individual risk of dying within 30 days after surgery.
4. Knowing different pre and post operative variables and using our predictive model to calculate electronic survival, it is possible to estimate it on an individual basis and with an accuracy of 67% at 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 and 10 years.
5. External validation of both predictive models yields a reliability prediction of 79.6% for the POM model and 76% for overall survival model.

REFERENCES

1. Curado MP, et al: Cancer Incidence in Five Continents, vol. IX. IARC Scientific Publications, Nº160, (2007 Lyon).
2. Scelo G and Brennan P: The epidemiology of bladder and kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol*, 4: 205 (2007).
3. Levi F, Ferlay J, Galeone C et al: The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int*, 101: 949 (2008).
4. Devesa SS, Silverman DT, McLaughlin JK et al: Comparison of the descriptive epidemiology of urinary tract cancers. *Cancer Causes Control*, 1: 133 (1990).
5. Parkin DM, Whelan SL and Ferlay, J., & Storm, H.: Cancer Incidence in Five Continents. Vol I-VIII. IARC Cancer Base Nº 7, (2005 Lyon).
6. Katz DL, Zheng T, Holford TR et al: Time trends in the incidence of renal carcinoma: analysis of Connecticut Tumor Registry data, 1935-1989. *Int J Cancer*, 58: 57 (1994).
7. Wihlborg A and Johansen C: Incidences of kidney, pelvis, ureter, and bladder cancer in a nation-wide, population-based cancer registry, Denmark, 1944-2003. *Urology*, 75: 1222 (2010).
8. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J et al: Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*, 113: 78 (2008).
9. Sanchez-Martin FM, Millan-Rodriguez F, Urdaneta-Pignalosa G et al: Small renal masses: incidental diagnosis, clinical symptoms, and prognostic factors. *Adv Urol* 2008:310694 Epub, 310694 (2009).
10. Surveillance Research Program, National Cancer Institute SEER*Stat Software.: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER): SEER*Stat Database:Total US, 1969-2006 Counties. National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, (2009).
11. Chow WH and Devesa SS: Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J*, 14: 288 (2008).
12. Surveillance Research Program, National Cancer Institute SEER*Stat Software.: Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER): SEER*Stat Database: Mortality-All COD: Total US, 1969-2006 Counties. National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, Underlying mortality data, (2009).
13. Levi F, Lucchini F, Negri E et al: Declining mortality from kidney cancer in Europe. *Ann Oncol*, 15: 1130 (2004).
14. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S et al: Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst*, 98: 1331 (2006).
15. Lopez-Abente G, Pollan M, Aragones N, Perez-Gomez B, Llácer A, Pérez J, et al. Tendencias de la mortalidad en España, 1952-1996. Efecto de la edad, de la cohorte de nacimiento y del período de muerte. ; 2002
16. Lopez-Abente G, Ramis R, Pollan M, Aragones N, Perez-Gomez B, et al. Atlas Municipal de mortalidad por cáncer en España, 1989-1998. ; 2007
17. Lopez-Abente G, Aragones N, Perez-Gomez B et al: Kidney cancer mortality in Spain: geographic patterns and possible hypotheses. *BMC Cancer*, 8: 293 (2008).
18. Pritchett TR, Lieskovsky G and Skinner DG: Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: clinical review and surgical approach. *The Journal of Urology*, 135: 460 (1986).
19. Garcia-Perez J, Boldo E, Ramis R et al: Description of industrial pollution in Spain. *BMC Public Health*, 7: 40 (2007).
20. Carballido J, Martínez-Salamanca JI. Epidemiología del Cáncer Renal. In: Gilabert A, editor. *Cáncer Renal. Nuevas estrategias terapéuticas médico-quirúrgicas*. 2ª ed. Marge Medica Books; 2008. p. 27-39
21. McLaughlin JK, Lipworth I and Tarone, R. E. & Blot, W. J.: Renal Cancer, *Cancer Epidemiology and Prevention* 3rd edc, Schottenfeld, D. & Fraumeni, J. F. Jr, New York, Oxford University Press, 1142-1155, 2006

22. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenesis Risks to Humans: Tobacco smoke and involuntary smoking. International Agency for Research on Cancer, vol. 83: (2004 Lyon).
23. US Department of Health and Human Services: The Health Consequences of Smoking: A report of the Surgeon General (Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. (Atlanta, GA, 2004).
24. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP et al: Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*, 114: 101 (2005).
25. Thun MJ, DeLancey JO, Center MM et al: The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis*, 31: 100 (2010).
26. Forey, B., Hamling, J., Lee, P. & Wald, N.: International Smoking Statistics. A Collection of Historical Data from 30 Economically Developed Countries (2nd edc London, Oxford University Press, 2002).
27. Sharifi N and Farrar WL: Perturbations in hypoxia detection: a shared link between hereditary and sporadic tumor formation? *Med Hypotheses*, 66: 732 (2006).
28. Clague J, Shao L, Lin J et al: Sensitivity to NNKOAc is associated with renal cancer risk. *Carcinogenesis*, 30: 706 (2009).
29. Zhu Y, Horikawa Y, Yang H et al: BPDE induced lymphocytic chromosome 3p deletions may predict renal cell carcinoma risk. *J Urol*, 179: 2416 (2008).
30. Calle EE and Kaaks R: Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*, 4: 579 (2004).
31. Oh SW, Yoon YS and Shin SA: Effects of excess weight on cancer incidences depending on cancer sites and histologic findings among men: Korea National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol*, 23: 4742 (2005).
32. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H et al: Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*, 118: 728 (2006).
33. Reeves GK, Pirie K, Beral V et al: Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*, 335: 1134 (2007).
34. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D et al: Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol*, 168: 268 (2008).
35. Renehan AG, Tyson M, Egger M et al: Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 371: 569 (2008).
36. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research: Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. (2007).
37. Nguyen DM and El-Serag HB: The epidemiology of obesity. *Gastroenterol Clin North Am*, 39: 1 (2010).
38. Popkin BM: The nutrition transition: an overview of world patterns of change. *Nutr Rev*, 62: S140 (2004).
39. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL et al: Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*, 303: 235 (2010).
40. Klinghoffer Z, Yang B, Kapoor A et al: Obesity and renal cell carcinoma: epidemiology, underlying mechanisms and management considerations. *Expert Rev Anticancer Ther*, 9: 975 (2009).
41. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al: Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 365: 217 (2005).
42. Mittal BV and Singh AK: Hypertension in the developing world: challenges and opportunities. *Am J Kidney Dis*, 55: 590 (2010).
43. Steffens J, Bock R, Braedel HU et al: Renin-producing renal cell carcinomas--clinical and experimental investigations on a special form of renal hypertension. *Urol Res*, 20: 111 (1992).
44. Maitland ML, Kasza KE, Karrison T et al: Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. *Clin Cancer Res*, 15: 6250 (2009).

45. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Jr et al: Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med*, 343: 1305 (2000).
46. Choi MY, Jee SH, Sull JW et al: The effect of hypertension on the risk for kidney cancer in Korean men. *Kidney Int*, 67: 647 (2005).
47. Vatten LJ, Trichopoulos D, Holmen J et al: Blood pressure and renal cancer risk: the HUNT Study in Norway. *Br J Cancer*, 97: 112 (2007).
48. Weikert S, Boeing H, Pischon T et al: Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*, 167: 438 (2008).
49. Nicodemus KK, Sweeney C and Folsom AR: Evaluation of dietary, medical and lifestyle risk factors for incident kidney cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer*, 108: 115 (2004).
50. Flaherty KT, Fuchs CS, Colditz GA et al: A prospective study of body mass index, hypertension, and smoking and the risk of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control*, 16: 1099 (2005).
51. Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM et al: Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*, 166: 932 (2007).
52. Schouten LJ, van Dijk BA, Oosterwijk E et al: Hypertension, antihypertensives and mutations in the Von Hippel-Lindau gene in renal cell carcinoma: results from the Netherlands Cohort Study. *J Hypertens*, 23: 1997 (2005).
53. Gago-Dominguez M, Castela JE, Yuan JM et al: Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control*, 13: 287 (2002).
54. Inoue M, Iwasaki M, Otani T et al: Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med*, 166: 1871 (2006).
55. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR et al: Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA*, 296: 2823 (2006).
56. Stewart JH, Vajdic CM, van Leeuwen MT et al: The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 24: 3225 (2009).
57. Klatte T, Seitz C, Waldert M et al: Features and outcomes of renal cell carcinoma of native kidneys in renal transplant recipients. *BJU Int*, 105: 1260 (2010).
58. Bonsib SM: Renal cystic diseases and renal neoplasms: a mini-review. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4: 1998 (2009).
59. Bassal M, Mertens AC, Taylor L et al: Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, 24: 476 (2006).
60. Wiklund F, Tretli S, Choueiri TK et al: Risk of bilateral renal cell cancer. *J Clin Oncol*, 27: 3737 (2009).
61. Lambe M, Lindblad P, Wu J et al: Pregnancy and risk of renal cell cancer: a population-based study in Sweden. *Br J Cancer*, 86: 1425 (2002).
62. Kabat GC, Silvera SA, Miller AB et al: A cohort study of reproductive and hormonal factors and renal cell cancer risk in women. *Br J Cancer*, 96: 845 (2007).
63. Molokwu JC, Prizment AE and Folsom AR: Reproductive characteristics and risk of kidney cancer: Iowa Women's Health Study. *Maturitas*, 58: 156 (2007).
64. Lee JE, Hankinson SE and Cho E: Reproductive factors and risk of renal cell cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*, 169: 1243 (2009).
65. Setiawan VW, Kolonel LN and Henderson BE: Menstrual and reproductive factors and risk of renal cell cancer in the Multiethnic Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18: 337 (2009).
66. McTiernan A: Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer*, 8: 205 (2008).
67. van Dijk BA, Schouten LJ, Kiemeny LA et al: Relation of height, body mass, energy intake, and physical activity to risk of renal cell carcinoma: results from the Netherlands Cohort Study.

- dy. *Am J Epidemiol*, 160: 1159 (2004).
68. Mahabir S, Leitzmann MF, Pietinen P et al: Physical activity and renal cell cancer risk in a cohort of male smokers. *Int J Cancer*, 108: 600 (2004).
69. Moore SC, Chow WH, Schatzkin A et al: Physical activity during adulthood and adolescence in relation to renal cell cancer. *Am J Epidemiol*, 168: 149 (2008).
70. Richardson CR, Newton TL, Abraham JJ et al: A meta-analysis of pedometer-based walking interventions and weight loss. *Ann Fam Med*, 6: 69 (2008).
71. Pialoux V, Brown AD, Leigh R et al: Effect of cardiorespiratory fitness on vascular regulation and oxidative stress in postmenopausal women. *Hypertension*, 54: 1014 (2009).
72. Solomon TP, Haus JM, Kelly KR et al: Randomized trial on the effects of a 7-d low-glycemic diet and exercise intervention on insulin resistance in older obese humans. *Am J Clin Nutr*, 90: 1222 (2009).
73. Lee JE, Giovannucci E, Smith-Warner SA et al: Intakes of fruits, vegetables, vitamins A, C, and E, and carotenoids and risk of renal cell cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15: 2445 (2006).
74. Lee JE, Mannisto S, Spiegelman D et al: Intakes of fruit, vegetables, and carotenoids and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18: 1730 (2009).
75. Weikert S, Boeing H, Pischon T et al: Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer*, 118: 3133 (2006).
76. van Dijk BA, Schouten LJ, Oosterwijk E et al: Carotenoid and vitamin intake, von Hippel-Lindau gene mutations and sporadic renal cell carcinoma. *Cancer Causes Control*, 19: 125 (2008).
77. Bertoia M, Albanes D, Mayne ST et al: No association between fruit, vegetables, antioxidant nutrients and risk of renal cell carcinoma. *Int J Cancer*, 126: 1504 (2010).
78. Lee JE, Spiegelman D, Hunter DJ et al: Fat, protein, and meat consumption and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*, 100: 1695 (2008).
79. Allen NE, Roddam AW, Sieri S et al: A prospective analysis of the association between macronutrient intake and renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 125: 982 (2009).
80. Alexander DD and Cushing CA: Quantitative assessment of red meat or processed meat consumption and kidney cancer. *Cancer Detect Prev*, 32: 340 (2009).
81. Prentice RL, Shaw PA, Bingham SA et al: Biomarker-calibrated energy and protein consumption and increased cancer risk among postmenopausal women. *Am J Epidemiol*, 169: 977 (2009).
82. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Some industrial chemicals. International Agency for Research on Cancer, vol. 60: (1994 Lyon).
83. Tornqvist M: Acrylamide in food: the discovery and its implications: a historical perspective. *Adv Exp Med Biol*, 561: 1 (2005).
84. Mucci LA and Adami HO: The plight of the potato: is dietary acrylamide a risk factor for human cancer? *J Natl Cancer Inst*, 101: 618 (2009).
85. Mucci LA, Dickman PW, Steineck G et al: Dietary acrylamide and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: absence of an association in a population-based study in Sweden. *Br J Cancer*, 88: 84 (2003).
86. Mucci LA, Lindblad P, Steineck G et al: Dietary acrylamide and risk of renal cell cancer. *Int J Cancer*, 109: 774 (2004).
87. Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ et al: Dietary acrylamide intake and the risk of renal cell, bladder, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr*, 87: 1428 (2008).
88. Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D et al: Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled analysis of 12 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*, 99: 801 (2007).
89. Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D et al: Intakes of coffee, tea, milk, soda and juice and renal

- cell cancer in a pooled analysis of 13 prospective studies. *Int J Cancer*, 121: 2246 (2007).
90. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. International Agency for Research on Cancer, vol. 63: (1995 Lyon).
91. Chiu WA, Caldwell JC, Keshava N et al: Key scientific issues in the health risk assessment of trichloroethylene. *Environ Health Perspect*, 114: 1445 (2006).
92. Scott CS and Chiu WA: Trichloroethylene cancer epidemiology: a consideration of select issues. *Environ Health Perspect*, 114: 1471 (2006).
93. Kelsh MA, Alexander DD, Mink PJ et al: Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer: a meta-analysis. *Epidemiology*, 21: 95 (2010).
94. Caldwell JC, Keshava N and Evans MV: Difficulty of mode of action determination for trichloroethylene: An example of complex interactions of metabolites and other chemical exposures. *Environ Mol Mutagen*, 49: 142 (2008).
95. Clague J, Lin J, Cassidy A et al: Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18: 801 (2009).
96. Shiao YH: Genetic signature for human risk assessment: lessons from trichloroethylene. *Environ Mol Mutagen*, 50: 68 (2009).
97. Brauch H, Weirich G, Hornauer MA et al: Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in patients with renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 91: 854 (1999).
98. Charbotel B, Gad S, Caiola D et al: Trichloroethylene exposure and somatic mutations of the VHL gene in patients with Renal Cell Carcinoma. *J Occup Med Toxicol*, 2: 13 (2007).
99. Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y et al: Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res*, 14: 4726 (2008).
100. Chen M, Ye Y, Yang H et al: Genome-wide profiling of chromosomal alterations in renal cell carcinoma using high-density single nucleotide polymorphism arrays. *Int J Cancer*, 125: 2342 (2009).
101. Mostofi FKea: Histologic typing of kidney tumors: International Histological Classification of Tumours, nº. 25. World Health Organization, (1981 Geneva).
102. Thoenes W, Storkel S and Rumpelt HJ: Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract*, 181: 125 (1986).
103. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ et al: The Heidelberg classification of renal cell tumours. *The Journal of Pathology*, 183: 131 (1997).
104. Storkel S, Eble JN, Adlakha K et al: Classification of renal cell carcinoma: Workgroup Nº 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*, 80: 987 (1997).
105. Eble JN, Sauter G, Epstein JI et al: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon, (2004).
106. MacLennan GT and Cheng L: Neoplasms of the kidney, *Urologic Surgical Pathology* (2nd Edition) Bostwick, DG; Cheng, L, Anonymous PA, USA, Mosby/Elsevier, 77-172, 2008
107. Murphy WM, Grignon DG and Perlman EJ: Tumors of the Kidney, Bladder, and Related Urinary Structures (AFIP Atlas of Tumor Pathology 4th Series). American Registry of Pathology, (2004 Washington DC, USA).
108. Cheng L, Zhang S, MacLennan GT et al: Molecular and cytogenetic insights into the pathogenesis, classification, differential diagnosis, and prognosis of renal epithelial neoplasms. *Hum Pathol*, 40: 10 (2009).
109. Jones TD, Eble JN and Cheng L: Application of molecular diagnostic techniques to renal epithelial neoplasms. *Clin Lab Med*, 25: 279 (2005).
110. Cheng L and Zhang D: Molecular Genetic Pathology. Humana Press/Springer, (2008, New York).

111. Linehan WM, Bratslavsky G, Pinto PA et al: Molecular diagnosis and therapy of kidney cancer. *Annu Rev Med*, 61: 329 (2010).
112. Cheng L, MacLennan GT, Zhang S et al: Evidence for polyclonal origin of multifocal clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 14: 8087 (2008).
113. Jones TD, Eble JN, Wang M et al: Molecular genetic evidence for the independent origin of multifocal papillary tumors in patients with papillary renal cell carcinomas. *Clin Cancer Res*, 11: 7226 (2005).
114. Fearon ER and Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61: 759 (1990).
115. Bugert P and Kovacs G: Molecular differential diagnosis of renal cell carcinomas by microsatellite analysis. *Am J Pathol*, 149: 2081 (1996).
116. Liu L, Qian J, Singh H et al: Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma: an optimal and practical panel for differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*, 131: 1290 (2007).
117. Tickoo SK, Alden D, Olgac S et al: Immunohistochemical expression of hypoxia inducible factor-1alpha and its downstream molecules in sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Urol*, 177: 1258 (2007).
118. Atkins M, Regan M, McDermott D et al: Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. *Clin Cancer Res*, 11: 3714 (2005).
119. Bui MH, Seligson D, Han KR et al: Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. *Clin Cancer Res*, 9: 802 (2003).
120. Ramp U, Caliskan E, Ebert T et al: FHIT expression in clear cell renal carcinomas: versatility of protein levels and correlation with survival. *J Pathol*, 196: 430 (2002).
121. Suzigan S, Lopez-Beltran A, Montironi R et al: Multilocular cystic renal cell carcinoma: a report of 45 cases of a kidney tumor of low malignant potential. *Am J Clin Pathol*, 125: 217 (2006).
122. Gong K, Zhang N, He Z et al: Multilocular cystic renal cell carcinoma: an experience of clinical management for 31 cases. *J Cancer Res Clin Oncol*, 134: 433 (2008).
123. Kovacs G and Kovacs A: Parenchymal abnormalities associated with papillary renal cell tumors: a morphological study. *J Urol Pathol*, 1: 301-309 (1993).
124. Ishikawa I and Kovacs G: High incidence of papillary renal cell tumours in patients on chronic haemodialysis. *Histopathology*, 22: 135 (1993).
125. Hughson MD, Bigler S, Dickman K et al: Renal cell carcinoma of end-stage renal disease: an analysis of chromosome 3, 7, and 17 abnormalities by microsatellite amplification. *Mod Pathol*, 12: 301 (1999).
126. Delahunt B, Eble JN, McCredie MR et al: Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol*, 32: 590 (2001).
127. Lubensky IA, Schmidt L, Zhuang Z et al: Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-met mutations share a distinct morphological phenotype. *Am J Pathol*, 155: 517 (1999).
128. Gunawan B, von Heydebreck A, Fritsch T et al: Cytogenetic and morphologic typing of 58 papillary renal cell carcinomas: evidence for a cytogenetic evolution of type 2 from type 1 tumors. *Cancer Res*, 63: 6200 (2003).
129. Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ et al: Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol*, 32: 1239 (2008).
130. Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O et al: Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nationwide survey in Japan. *J Urol*, 176: 40 (2006).
131. Herbers J, Schullerus D, Chudek J et al: Lack of genetic changes at specific genomic sites separates renal oncocytomas from renal cell carcinomas. *J Pathol*, 184: 58 (1998).
132. Skinnider BF and Jones EC: Renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. A comparison of colloidal iron staining and electron microscopy. *Am J Clin Pathol*, 111: 796 (1999).

133. Tickoo SK, Amin MB and Zarbo RJ: Colloidal iron staining in renal epithelial neoplasms, including chromophobe renal cell carcinoma: emphasis on technique and patterns of staining. *Am J Surg Pathol*, 22: 419 (1998).
134. Koller A, Kain R, Haitel A et al: Renal oncocytoma with prominent intracytoplasmic vacuoles of mitochondrial origin. *Histopathology*, 37: 264 (2000).
135. Tickoo SK, de Peralta-Venturina MN, Harik LR et al: Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol*, 30: 141 (2006).
136. Petersson F, Gatalica Z, Grossmann P et al: Sporadic hybrid oncocytic/chromophobe tumor of the kidney: a clinicopathologic, histomorphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular cytogenetic study of 14 cases. *Virchows Arch*, 456: 355 (2010).
137. Gobbo S, Eble JN, Delahunt B et al: Renal cell neoplasms of oncocytosis have distinct morphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles. *Am J Surg Pathol*, 34: 620 (2010).
138. Schmidt LS, Warren MB, Nickerson ML et al: Birt-Hogg-Dube syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am J Hum Genet*, 69: 876 (2001).
139. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR et al: Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Cancer Cell*, 2: 157 (2002).
140. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA et al: Renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Am J Surg Pathol*, 26: 1542 (2002).
141. Dimopoulos MA, Logothetis CJ, Markowitz A et al: Collecting duct carcinoma of the kidney. *Br J Urol*, 71: 388 (1993).
142. Fleming S and Gibson AA: Proteinase inhibitors in the kidney and its tumours. *Histopathology*, 10: 1303 (1986).
143. Kennedy SM, Merino MJ, Linehan WM et al: Collecting duct carcinoma of the kidney. *Hum Pathol*, 21: 449 (1990).
144. Schoenberg M, Cairns P, Brooks JD et al: Frequent loss of chromosome arms 8p and 13q in collecting duct carcinoma (CDC) of the kidney. *Genes Chromosomes Cancer*, 12: 76 (1995).
145. Rumpelt HJ, Storkel S, Moll R et al: Bellini duct carcinoma: further evidence for this rare variant of renal cell carcinoma. *Histopathology*, 18: 115 (1991).
146. Ro JY, Ayala AG, Sella A et al: Sarcomatoid renal cell carcinoma: clinicopathologic. A study of 42 cases. *Cancer*, 59: 516 (1987).
147. Thrash-Bingham CA, Greenberg RE, Howard S et al: Comprehensive allelotyping of human renal cell carcinomas using microsatellite DNA probes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92: 2854 (1995).
148. Presti JC, Jr, Rao PH, Chen Q et al: Histopathological, cytogenetic, and molecular characterization of renal cortical tumors. *Cancer Res*, 51: 1544 (1991).
149. Kovacs G: Molecular differential pathology of renal cell tumours, *Histopathology Anonymous* 22, 1-8, 1993
150. Wilhelm M, Veltman JA, Olshen AB et al: Array-based comparative genomic hybridization for the differential diagnosis of renal cell cancer. *Cancer Res*, 62: 957 (2002).
151. Steiner G and Sidransky D: Molecular differential diagnosis of renal carcinoma: from microscopes to microsatellites. *Am J Pathol*, 149: 1791 (1996).
152. Gelb AB: Renal cell carcinoma: current prognostic factors. *Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. *Cancer*, 80: 981 (1997).
153. Akhtar M, Kfoury H, Kardar A et al: Sarcomatoid chromophobe cell carcinoma of the kidney. *J Urol Pathol*, 4: 155-156 (1996).
154. Baer SC, Ro JY, Ordonez NG et al: Sarcomatoid collecting duct carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. *Hum Pathol*, 24: 1017 (1993).
155. Davis CJ, Jr, Mostofi FK and Sesterhenn IA: Renal medullary carcinoma. The seventh sickle

- cell nephropathy. *Am J Surg Pathol*, 19: 1 (1995).
156. Swartz MA, Karth J, Schneider DT et al: Renal medullary carcinoma: clinical, pathologic, immunohistochemical, and genetic analysis with pathogenetic implications. *Urology*, 60: 1083 (2002).
157. Watanabe IC, Billis A, Guimaraes MS et al: Renal medullary carcinoma: report of seven cases from Brazil. *Mod Pathol*, 20: 914 (2007).
158. Yan BC, Mackinnon AC and Al-Ahmadie HA: Recent developments in the pathology of renal tumors: morphology and molecular characteristics of select entities. *Arch Pathol Lab Med*, 133: 1026 (2009).
159. Cheng JX, Tretiakova M, Gong C et al: Renal medullary carcinoma: rhabdoid features and the absence of INI1 expression as markers of aggressive behavior. *Mod Pathol*, 21: 647 (2008).
160. Novick AC, Bukowski RM and Campbell SC: Renal tumours, Campbell-Walsh Urology Wein A, Kavoussi L, Novick AC, et al, Philadelphia, WB Saunders, 1565-1638, 2007
161. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P et al: Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology*, 68: 737 (2006).
162. Remzi M, Ozsoy M, Klingler HC et al: Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter. *J Urol*, 176: 896 (2006).
163. Lee CT, Katz J, Fearn PA et al: Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol*, 7: 135 (2002).
164. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A et al: Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 44: 226 (2003).
165. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG et al: Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol*, 170: 1742 (2003).
166. Sufrin G, Chasan S, Golio A et al: Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol*, 7: 158 (1989).
167. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA et al: Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 20: 289 (2002).
168. Song C, Bang JK, Park HK et al: Factors influencing renal function reduction after partial nephrectomy. *J Urol*, 181: 48 (2009).
169. Uzzo RG and Novick AC: Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *The Journal of Urology*, 166: 6 (2001).
170. Huang WC, Levey AS, Serio AM et al: Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*, 7: 735 (2006).
171. Israel GM and Bosniak MA: How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*, 236: 441 (2005).
172. Fan L, Lianfang D, Jinfang X et al: Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *J Ultrasound Med*, 27: 875 (2008).
173. Correas JM, Tranquart F and Claudon M: Guidelines for contrast enhanced ultrasound (CEUS)-update 2008]. *J Radiol*, 90: 123 (2009).
174. Mitterberger M, Pelzer A, Colleselli D et al: Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney lesions. *Eur J Radiol*, 64: 231 (2007).
175. Israel GM and Bosniak MA: Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics*, 28: 1325 (2008).
176. Ferda J, Hora M, Hes O et al: Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. *Eur J Radiol*, 62: 295 (2007).
177. Hricak H, Demas BE, Williams RD et al: Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. *Radiology*, 154: 709 (1985).
178. Janus CL and Mendelson DS: Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diagn Imaging*, 32: 69 (1991).
179. Adey GS, Pedrosa I, Rofsky NM et al: Lower limits of detection using magnetic resonance imaging for solid components in cystic renal neoplasms. *Urology*, 71: 47 (2008).

180. Krestin GP, Gross-Fengels W and Marincek B: The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma. *Radiologe*, 32: 121 (1992).
181. Sun MR and Pedrosa I: Magnetic resonance imaging of renal masses. *Semin Ultrasound CT MR*, 30: 326 (2009).
182. Putra LG, Minor TX, Bolton DM et al: Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology*, 74: 535 (2009).
183. Ruiz Solis S, Rodado Marina S, Soriano Castrejon A et al: Clinical and prognostic value of X-ray based attenuation correction in post-stress myocardial perfusion SPECT. *Rev Esp Med Nucl*, 26: 77 (2007).
184. Park JW, Jo MK and Lee HM: Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int*, 103: 615 (2009).
185. Fritzsche PJ and Millar C: Multimodality approach to staging renal cell carcinoma. *Urol Radiol*, 14: 3 (1992).
186. Bechtold RE and Zagoria RJ: Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*, 24: 507 (1997).
187. Heidenreich A, Ravery V and European Society of Oncological Urology: Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol*, 22: 307 (2004).
188. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM et al: Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector ct and three-dimensional CT. *Radiographics*, 21 Spec No: S237 (2001).
189. Miles KA, London NJ, Lavelle JM et al: CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol*, 13: 37 (1991).
190. Lim DJ and Carter MF: Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, 150: 1112 (1993).
191. Doda SS, Mathur RK and Buxi TS: Role of computed tomography in staging of renal cell carcinoma. *Comput Radiol*, 10: 183 (1986).
192. McClennan BL and Deyoe LA: The imaging evaluation of renal cell carcinoma: diagnosis and staging. *Radiol Clin North Am*, 32: 55 (1994).
193. Kabala JE, Gillatt DA, Persad RA et al: Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *Br J Radiol*, 64: 683 (1991).
194. Gupta NP, Ansari MS, Khaitan A et al: Impact of imaging and thrombus level in management of renal cell carcinoma extending to veins. *Urol Int*, 72: 129 (2004).
195. Henriksson C, Haraldsson G, Aldenborg F et al: Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*, 26: 363 (1992).
196. Seaman E, Goluboff ET, Ross S et al: Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology*, 48: 692 (1996).
197. Warren KS and McFarlane J: The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int*, 95: 939 (2005).
198. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL, Meindl T et al: Staging of renal cell carcinoma. *Eur Radiol*, 17: 2268 (2007).
199. Hallscheidt PJ, Fink C, Haferkamp A et al: Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. *J Comput Assist Tomogr*, 29: 64 (2005).
200. Lawrentschuk N, Gani J, Riordan R et al: Multidetector computed tomography vs magnetic resonance imaging for defining the upper limit of tumour thrombus in renal cell carcinoma: a study and review. *BJU Int*, 96: 291 (2005).
201. Brierly RD, Thomas PJ, Harrison NW et al: Evaluation of fine-needle aspiration cytology for renal masses. *BJU Int*, 85: 14 (2000).
202. Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ et al: Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults. *J Urol*, 169: 71 (2003).

203. Remzi M and Marberger M: Renal tumor biopsies for evaluation of small renal tumors: why, in whom, and how? *Eur Urol*, 55: 359 (2009).
204. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H et al: The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol*, 180: 1257 (2008).
205. Volpe A, Mattar K, Finelli A et al: Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol*, 180: 2333 (2008).
206. Silverman SG, Gan YU, Morteale KJ et al: Renal masses in the adult patient: the role of percutaneous biopsy. *Radiology*, 240: 6 (2006).
207. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D et al: Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol*, 26: 202 (2009).
208. Sobin L.H., Gospodarowicz MK and Wittekind C.: TNM Classification of malignant tumors. 7th Edition. UICC International Union Against Cancer, 255-257 (2009).
209. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA et al: The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer*, 100: 1 (2004).
210. Frank I, Blute ML, Leibovich BC et al: Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol*, 173: 1889 (2005).
211. Salama ME, Guru K, Stricker H et al: pT1 substaging in renal cell carcinoma: validation of the 2002 TNM staging modification of malignant renal epithelial tumors. *J Urol*, 173: 1492 (2005).
212. Ficarra V, Schips L, Guille F et al: Multiinstitutional European validation of the 2002 TNM staging system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma. *Cancer*, 104: 968 (2005).
213. Bertini R, Roscigno M, Freschi M et al: Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. *J Urol*, 181: 2027 (2009).
214. Poon SA, Gonzalez JR, Benson MC et al: Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma. *BJU Int*, 103: 1622 (2009).
215. Bedke J, Buse S, Pritsch M et al: Perinephric and renal sinus fat infiltration in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences. *BJU Int*, 103: 1349 (2009).
216. Han KR, Bui MH, Pantuck AJ et al: TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *The Journal of Urology*, 169: 899 (2003).
217. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC et al: Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? *The Journal of Urology*, 173: 918 (2005).
218. Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM et al: Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. *Cancer*, 104: 53 (2005).
219. Moch H, Artibani W, Delahunt B et al: Reassessing the current UICC/AJCC TNM staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 56: 636 (2009).
220. Wagner B, Patard JJ, Mejean A et al: Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 55: 452 (2009).
221. Martínez-Salamanca JI, Huang WC, Millan I et al: Prognostic Impact of the 2009 UICC/AJCC TNM Staging System for Renal Cell Carcinoma with Venous Extension. *Eur Urol*, 59: 120-127 (2011).
222. Terrone C, Cracco C, Porpiglia F et al: Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 49: 324 (2006).
223. Rigaud J, Hetet JF, Braud G et al: Surgical care, morbidity, mortality and follow-up after nephrectomy for renal cancer with extension of tumor thrombus into the inferior vena cava: retrospective study since 1990s. *Eur Urol*, 50: 302 (2006).
224. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N et al: Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol*, 23: 2763 (2005).

225. Goetzel MA, Goluboff ET, Murphy AM et al: A contemporary evaluation of cytoreductive nephrectomy with tumor thrombus: Morbidity and long-term survival. *Urologic Oncology*, 22: 182 (2004).
226. Parekh DJ, Cookson MS, Chapman W et al: Renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena caval involvement: clinicopathological features, surgical techniques and outcomes. *J Urol*, 173: 1897 (2005).
227. Schuetz AN, Yin-Goen Q, Amin MB et al: Molecular classification of renal tumors by gene expression profiling. *J Mol Diagn*, 7: 206 (2005).
228. Patard JJ, Bensalah K and Rodriguez A: Biological character of renal tumors with cava thrombus. *Eur Urol Suppl*, 2 (1):180: Abstract 709 (2003).
229. Rey D, Pfister C, Gobet F et al: Study of the prognostic value of DNA ploidy and proliferation index (Ki-67) in renal cell carcinoma with venous thrombus]. *Prog Urol*, 13: 1300 (2003).
230. Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ et al: Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. *The Journal of urology*, 169: 909 (2003).
231. Williams JH, Frazier HA, 2nd, Gawith KE et al: Transitional cell carcinoma of the kidney with tumor thrombus into the vena cava. *Urology*, 48: 932 (1996).
232. Wei CY, Chen KK, Chen MT et al: Adrenal cortical carcinoma with tumor thrombus invasion of inferior vena cava. *Urology*, 45: 1052 (1995).
233. Vleeming R, Blaauwgeers HL, Karthaus PP et al: Pulmonary tumour and inferior vena cava tumour thrombus: rare presentation of renal transitional cell carcinoma. Case report. *Scand J Urol Nephrol*, 28: 419 (1994).
234. Rubio-Briones J, Palou Redorta J, Salvador Bayarri J et al: Incidentally detected renal angiolipoma with tumour thrombus into the inferior vena cava. *Scand J Urol Nephrol*, 31: 189 (1997).
235. Oba K, Suga A, Shimizu Y et al: Transitional cell carcinoma of the renal pelvis with vena caval tumor thrombus. *Int J Urol*, 4: 307 (1997).
236. Moul JW, Hardy MR and McLeod DG: Adrenal cortical carcinoma with vena cava tumor thrombus requiring cardiopulmonary bypass for resection. *Urology*, 38: 179 (1991).
237. Kinebuchi Y, Ogawa T, Kato H et al: Testicular cancer with tumor thrombus extending to the inferior vena cava successfully removed using veno-venous bypass: a case report. *Int J Urol*, 14: 458 (2007).
238. Neves RJ and Zincke H: Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *British journal of Urology*, 59: 390 (1987).
239. Novick AC, Stroom SB and Pontes JE: *Stewart's Operative Urology*. Williams & Wilkins: Philadelphia, 2nd ed.: (1989).
240. Hinman F: *Atlas of Urologic Surgery*. WB Saunders Co, Philadelphia, 1172 (1998).
241. Ciancio G, Vaidya A, Savoie M et al: Management of renal cell carcinoma with level III thrombus in the inferior vena cava. *The Journal of Urology*, 168: 1374 (2002).
242. Wilkinson CJ, Kimovec MA and Uejima T: Cardiopulmonary bypass in patients with malignant renal neoplasms. *British Journal of Anaesthesia*, 58: 461 (1986).
243. Libertino JA: Renal cell cancer with extension into the vena cava, *Rob & Smith's Operative Surgery: Urology 4th ed.*, W.S. McDougal. London. Butterworths, 127, 1986
244. Stief CG, Schafers HJ, Kuczyk M et al: Renal-cell carcinoma with intracaval neoplastic extension: stratification and surgical technique. *World Journal of Urology*, 13: 166 (1995).
245. Belis JA, Pae WE, Jr, Rohner TJ, Jr et al: Cardiovascular evaluation before circulatory arrest for removal of vena caval extension of renal carcinoma. *J Urol*, 141: 1302 (1989).
246. Blancardus cited by Schecter, D., C.,: Cardiovascular surgery in the management of exogenous tumors involving the vena cava, *Surgery of the veins J.J. Bergan and J.S.T. Yao*, Orlando, Grune & Stratton, 28, 393-412, 1985
247. Berg AA: Malignant hypernephroma of the kidney. Its clinical course and diagnosis, with a description of the author's method of radical operative cure. *Surg Gynecol Obstet*, 17: 463

- (1913).
248. Rehn E. Gefasskomplikatnen und ihre Beherrschung bei dem hypernephrom. Z Urol Chir. 1922;10:326
 249. Walters W and Priestley JT: Surgery of the Inferior Vena Cava: Clinical and Experimental Studies. Ann Surg, 99: 167 (1934).
 250. Robson CJ: Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. The Journal of urology, 89: 37 (1963).
 251. Marshall VF, Middleton RG, Holswade GR et al: Surgery for renal cell carcinoma in the vena cava. The Journal of Urology, 103: 414 (1970).
 252. Judd, E.S., Scholl, A.J.: Thrombosis and embolism resulting from renal tumors. JAMA, 82: 75-78 (1924).
 253. Heaney JP, Stanton WK, Halbert DS et al: An improved technic for vascular isolation of the liver: experimental study and case reports. Annals of Surgery, 163: 237 (1966).
 254. Skinner DG, Pfister RF and Colvin R: Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: the rationale for aggressive surgical management. The Journal of urology, 107: 711 (1972).
 255. Lome LG and Bush IM: Resection of the vena cava for renal cell carcinoma: an experimental study. The Journal of Urology, 107: 717 (1972).
 256. Cole AT, Julian WA and Fried FA: Aggressive surgery for renal cell carcinoma with vena cava tumor thrombus. Urology, 6: 227 (1975).
 257. Freed SZ and Gliedman ML: The removal of renal carcinoma thrombus extending into the right atrium. The Journal of Urology, 113: 163 (1975).
 258. Abdelsayed MA, Bissada NK, Finkbeiner AE et al: Renal tumors involving the inferior vena cava: plan for management. The Journal of Urology, 120: 153 (1978).
 259. Pringle JH: V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. Ann Surg, 48: 541 (1908).
 260. McCullough DL and Gittes RF: Vena cava resection for renal cell carcinoma. The Journal of Urology, 112: 162 (1974).
 261. Schefft P, Novick AC, Straffon RA et al: Surgery for renal cell carcinoma extending into the inferior vena cava. The Journal of Urology, 120: 28 (1978).
 262. Cummings KB, Li WI, Ryan JA et al: Intraoperative management of renal cell carcinoma with supradiaphragmatic caval extension. The Journal of Urology, 122: 829 (1979).
 263. Clayman RV, Jr, Gonzalez R and Fraley EE: Renal cancer invading the inferior vena cava: clinical review and anatomical approach. J Urol, 123: 157 (1980).
 264. Langenbuch C. Chirurgie der leber und gallenblase. Dtsche Chir. 1894;123:947
 265. Novick AC and Cosgrove DM: Surgical approach for removal of renal cell carcinoma extending into the vena cava and the right atrium. The Journal of Urology, 123: 947 (1980).
 266. Kearney GP, Waters WB, Klein LA et al: Results of inferior vena cava resection for renal cell carcinoma. The Journal of Urology, 125: 769 (1981).
 267. Vaislic CD, Puel P, Grondin P et al: Surgical resection of neoplastic thrombosis in the inferior vena cava by neoplasms of renal adrenal tract. Vasc Endovascular Surgery, 17, 5: 322-326 (1983).
 268. Marshall FF, Reitz BA and Diamond DA: A new technique for management of renal cell carcinoma involving the right atrium: hypothermia and cardiac arrest. The Journal of Urology, 131: 103 (1984).
 269. Giuliani L, Giberti C, Martorana G et al: Surgical management of renal cell carcinoma with vena cava tumor thrombus. European Urology, 12: 145 (1986).
 270. Libertino JA, Zinman L and Watkins E, Jr: Long-term results of resection of renal cell cancer with extension into inferior vena cava. J Urol, 137: 21 (1987).
 271. Marshall FF, Dietrick DD, Baumgartner WA et al: Surgical management of renal cell carcinoma with intracaval neoplastic extension above the hepatic veins. The Journal of Urology, 139: 1166 (1988).
 272. Hartman AR, Zelen J, Mason RA et al: Fiberoptic examination of the inferior vena cava during

- circulatory arrest for complete removal of renal cell carcinoma thrombus. *Surgery*, 107: 695 (1990).
273. Treiger BF, Humphrey LS, V. PC, Jr et al: Transesophageal echocardiography in renal cell carcinoma: an accurate diagnostic technique for intracaval neoplastic extension. *The Journal of Urology*, 145: 1138 (1991).
274. Stewart JR, Carey JA, McDougal WS et al: Cavoatrial tumor thrombectomy using cardiopulmonary bypass without circulatory arrest. *The Annals of Thoracic Surgery*, 51: 717 (1991).
275. Marsh CL and Lange PH: Application of liver transplant and organ procurement techniques to difficult upper abdominal urological cases. *The Journal of Urology*, 151: 1652 (1994).
276. Swierzewski DJ, Swierzewski MJ and Libertino JA: Radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma with venous, vena caval, and atrial extension. *American Journal of Surgery*, 168: 205 (1994).
277. Fitzgerald JM, Tripathy U, Svensson LG et al: Radical nephrectomy with vena caval thrombectomy using a minimal access approach for cardiopulmonary bypass. *The Journal of Urology*, 159: 1292 (1998).
278. Belis JA, Levinson ME and E. PW, Jr: Complete radical nephrectomy and vena caval thrombectomy during circulatory arrest. *The Journal of Urology*, 163: 434 (2000).
279. Ciancio G, Hawke C and Soloway M: The use of liver transplant techniques to aid in the surgical management of urological tumors. *The Journal of Urology*, 164: 665 (2000).
280. Svensson LG, Blackstone EH, Rajeswaran J et al: Does the arterial cannulation site for circulatory arrest influence stroke risk? *Ann Thorac Surg*, 78: 1274 (2004).
281. Shuch B, Crispen PL, Leibovich BC et al: Cardiopulmonary bypass and renal cell carcinoma with level IV tumour thrombus: can deep hypothermic circulatory arrest limit perioperative mortality? *BJU Int*, (2010).
282. Granberg CF, Boorjian SA, Schaff HV et al: Surgical management, complications, and outcome of radical nephrectomy with inferior vena cava tumor thrombectomy facilitated by vascular bypass. *Urology*, 72: 148 (2008).
283. Ciancio G, Livingstone AS and Soloway M: Surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus in the renal and inferior vena cava: the University of Miami experience in using liver transplantation techniques. *Eur Urol*, 51: 988 (2007).
284. Ciancio G and Soloway MS: Renal cell carcinoma with tumor thrombus extending above diaphragm: avoiding cardiopulmonary bypass. *Urology*, 66: 266 (2005).
285. Ciancio G and Soloway M: Resection of the abdominal inferior vena cava for complicated renal cell carcinoma with tumour thrombus. *BJU international*, 96: 815 (2005).
286. Blute ML, Boorjian SA, Leibovich BC et al: Results of inferior vena caval interruption by greenfield filter, ligation or resection during radical nephrectomy and tumor thrombectomy. *J Urol*, 178: 440 (2007).
287. Karnes RJ and Blute ML: Surgery insight: management of renal cell carcinoma with associated inferior vena cava thrombus. *Nat Clin Pract Urol*, 5: 329 (2008).
288. Shuch B, Laroche JC, Onyia T et al: Intraoperative thrombus embolization during nephrectomy and tumor thrombectomy: critical analysis of the University of California-Los Angeles experience. *J Urol*, 181: 492 (2009).
289. Zisman A, Pantuck AJ, Chao DH et al: Renal cell carcinoma with tumor thrombus: is cytoreductive nephrectomy for advanced disease associated with an increased complication rate? *The Journal of Urology*, 168: 962 (2002).
290. Clayman RV, Kavoussi LR, Figenshau RS et al: Laparoscopic nephroureterectomy: initial clinical case report. *J Laparoendosc Surg*, 1: 343 (1991).
291. Conley SP, Humphreys MR, Desai PJ et al: Laparoscopic radical nephrectomy for very large renal tumors (> or =10 cm): is there a size limit? *J Endourol*, 23: 57 (2009).
292. Berger AD, Kanofsky JA, O'Malley RL et al: Transperitoneal laparoscopic radical nephrectomy for large (more than 7 cm) renal masses. *Urology*, 71: 421 (2008).
293. Chan DY, Cadeddu JA, Jarrett TW et al: Laparoscopic radical nephrectomy: cancer control for

- renal cell carcinoma. *J Urol*, 166: 2095 (2001).
294. Pinto PA: Renal carcinoma: minimally invasive surgery of the small renal mass. *Urol Oncol*, 27: 335 (2009).
295. Ghoneim IA and Fergany AF: Minimally invasive surgery for renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*, 9: 989 (2009).
296. McDougall E, Clayman RV and Elashry OM: Laparoscopic radical nephrectomy for renal tumor: the Washington University experience. *J Urol*, 155: 1180 (1996).
297. Matin SF, Dhanani N, Acosta M et al: Conventional and hand-assisted laparoscopic radical nephrectomy: Comparative analysis of 271 cases. *J Endourol*, 20: 891 (2006).
298. Kercher KW, Heniford BT, Matthews BD et al: Laparoscopic versus open nephrectomy in 210 consecutive patients: outcomes, cost, and changes in practice patterns. *Surg Endosc*, 17: 1889 (2003).
299. Fergany AF, Gill IS, Schweizer DK et al: Laparoscopic radical nephrectomy with level II vena caval thrombectomy: survival porcine study. *J Urol*, 168: 2629 (2002).
300. Sundaram CP, Rehman J, Landman J et al: Hand assisted laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma with inferior vena caval thrombus. *J Urol*, 168: 176 (2002).
301. Varkarakis IM, Bhayani SB, Allaf ME et al: Laparoscopic-assisted nephrectomy with inferior vena cava tumor thrombectomy: preliminary results. *Urology*, 64: 925 (2004).
302. Romero FR, Muntener M, Bagga HS et al: Pure laparoscopic radical nephrectomy with level II vena caval thrombectomy. *Urology*, 68: 1112 (2006).
303. Disanto V, Pansadoro V, Portoghesi F et al: Retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma with infrahepatic vena caval thrombus. *Eur Urol*, 47: 352 (2005).
304. Martin GL, Castle EP, Martin AD et al: Outcomes of laparoscopic radical nephrectomy in the setting of vena caval and renal vein thrombus: seven-year experience. *J Endourol*, 22: 1681 (2008).
305. Hoang AN, Vaporcyian AA and Matin SF: Laparoscopy-assisted radical nephrectomy with inferior vena caval thrombectomy for level II to III tumor thrombus: a single-institution experience and review of the literature. *J Endourol*, 24: 1005 (2010).
306. Abaza R: Initial Series of Robotic Radical Nephrectomy with Vena Caval Tumor Thrombectomy. *Eur Urol*, (2010).
307. Schwartz MJ, Smith EB, Trost DW et al: Renal artery embolization: clinical indications and experience from over 100 cases. *BJU Int*, 99: 881 (2007).
308. Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA et al: Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology*, 74: 154 (2009).
309. Robson CJ, Churchill BM and Anderson W: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*, 101: 297 (1969).
310. Butler BP, Novick AC, Miller DP et al: Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology*, 45: 34 (1995).
311. Fergany AF, Hafez KS and Novick AC: Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year follow-up. *J Urol*, 163: 442 (2000).
312. Lee CT, Katz J, Shi W et al: Surgical management of renal tumors 4 cm. or less in a contemporary cohort. *J Urol*, 163: 730 (2000).
313. Pahernik S, Roos F, Rohrig B et al: Elective nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol*, 179: 71 (2008).
314. Peycelon M, Hupertan V, Comperat E et al: Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol*, 181: 35 (2009).
315. Go AS, Chertow GM, Fan D et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 351: 1296 (2004).
316. McKiernan J, Simmons R, Katz J et al: Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology*, 59: 816 (2002).
317. Stephenson AJ, Hakimi AA, Snyder ME et al: Complications of radical and partial nephrec-

- tomy in a large contemporary cohort. *J Urol*, 171: 130 (2004).
318. Hollenbeck BK, Taub DA, Miller DC et al: National utilization trends of partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a case of underutilization? *Urology*, 67: 254 (2006).
319. Huang WC, Elkin EB, Levey AS et al: Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol*, 181: 55 (2009).
320. Sengupta S, Zincke H, Leibovich BC et al: Surgical treatment of stage pT3b renal cell carcinoma in solitary kidneys: a case series. *BJU Int*, 96: 54 (2005).
321. Kolla SB, Ercole C, Spiess PE et al: Nephron-sparing surgery for pathological stage T3b renal cell carcinoma confined to the renal vein. *BJU Int*, 106: 1494 (2010).
322. Angermeier KW, Novick AC, Streem SB et al: Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma with venous involvement. *J Urol*, 144: 1352 (1990).
323. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 356: 115 (2007).
324. Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C et al: Neoadjuvant sunitinib induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma atrial thrombi. *Eur Urol*, 53: 845 (2008).
325. Di Silverio F, Sciarra A, Parente U et al: Neoadjuvant therapy with sorafenib in advanced renal cell carcinoma with vena cava extension submitted to radical nephrectomy. *Urol Int*, 80: 451 (2008).
326. Robert G, Gabbay G, Bram R et al: Case study of the month. Complete histologic remission after sunitinib neoadjuvant therapy in T3b renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 55: 1477 (2009).
327. Shuch B, Riggs SB, LaRochelle JC et al: Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm. *BJU Int*, 102: 692 (2008).
328. Thomas AA, Rini BI, Lane BR et al: Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol*, 181: 518 (2009).
329. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H et al: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet*, 358: 966 (2001).
330. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al: Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *The New England Journal of Medicine*, 345: 1655 (2001).
331. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al: Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*, 295: 2516 (2006).
332. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 356: 125 (2007).
333. Rini BI and Campbell SC: The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. *J Urol*, 177: 1978 (2007).
334. Wood CG: Multimodal approaches in the management of locally advanced and metastatic renal cell carcinoma: combining surgery and systemic therapies to improve patient outcome. *Clin Cancer Res*, 13: 697s (2007).
335. Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM et al: The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU International*, 94: 33 (2004).
336. Boorjian SA, Sengupta S and Blute ML: Renal cell carcinoma: vena caval involvement. *BJU Int*, 99: 1239 (2007).
337. Stadler WM, Huo D, George C et al: Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol*, 170: 1141 (2003).
338. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators: Interferon-alfa and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomized controlled trial. *Lancet*, 353: 14-7 (1999).
339. Coppin C, Porzsolt F, Awa A et al: Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, (1): CD001425 (2005).

340. Gore ME, Griffin CL, Hancock B et al: Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet*, 375: 641 (2010).
341. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al: Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*, 370: 2103 (2007).
342. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 356: 2271 (2007).
343. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC et al: Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst*, 85: 622 (1993).
344. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA et al: Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*, 13: 688 (1995).
345. McDermott DF, Regan MM, Clark JI et al: Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 23: 133 (2005).
346. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM et al: Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol*, 21: 3127 (2003).
347. Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS et al: Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 12: 7215 (2006).
348. Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al: A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*, 349: 427 (2003).
349. Patard JJ, Rioux-Leclercq N and Fergelot P: Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 49: 633 (2006).
350. Bellmunt J, Negrier S, Escudier B et al: The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol*, 69: 64 (2009).
351. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG et al: Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 24: 16 (2006).
352. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P et al: Overall survival with sunitinib versus interferon alfa as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma. *ASCO Annual Meeting Proceedings 2008. J Clin Oncol*, 26 (Suppl.): Abstract 5024: (2008).
353. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al: Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 28: 1061 (2010).
354. Larkin JM and Eisen T: Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*, 60: 216 (2006).
355. Delahunt B, Kittelson JM, McCredie MR et al: Prognostic importance of tumor size for localized conventional (clear cell) renal cell carcinoma: assessment of TNM T1 and T2 tumor categories and comparison with other prognostic parameters. *Cancer*, 94: 658 (2002).
356. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 372: 449 (2008).
357. Lau WK, Chevillat JC, Blute ML et al: Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *Urology*, 59: 532 (2002).
358. Minervini R, Minervini A, Fontana N et al: Evaluation of the 1997 tumour, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma: experience in 172 patients. *BJU Int*, 86: 199 (2000).
359. Moch H, Gasser T, Amin MB et al: Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer*, 89: 604 (2000).
360. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F et al: Mathematical model to predict individual survival for patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 20: 1368 (2002).

361. Masuda H, Kurita Y, Fukuta K et al: Significant prognostic factors for 5-year survival after curative resection of renal cell carcinoma. *Int J Urol*, 5: 418 (1998).
362. Sene AP, Hunt L, McMahon RF et al: Renal carcinoma in patients undergoing nephrectomy: analysis of survival and prognostic factors. *British Journal of Urology*, 70: 125 (1992).
363. Golimbu M, Joshi P, Sperber A et al: Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology*, 27: 291 (1986).
364. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC et al: Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? *J Urol*, 174: 1218 (2005).
365. Terrone C, Gontero P, Volpe A et al: Proposal of an improved prognostic classification for pT3 renal cell carcinoma. *J Urol*, 180: 72 (2008).
366. Ficarra V, Righetti R, D'Amico A et al: Renal vein and vena cava involvement does not affect prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Oncology*, 61: 10 (2001).
367. Inoue T, Hashimura T, Iwamura H et al: Multivariate analysis of prognostic determinants after surgery for renal cell carcinoma at Himeji National Hospital. *Hinyokika Kiyo*, 46: 229 (2000).
368. Fuhrman SA, Lasky LC and Limas C: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, 6: 655 (1982).
369. Medeiros LJ, Gelb AB and Weiss LM: Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer*, 61: 1639 (1988).
370. Ficarra V, Righetti R, Martignoni G et al: Prognostic value of renal cell carcinoma nuclear grading: multivariate analysis of 333 cases. *Urol Int*, 67: 130 (2001).
371. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB et al: Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 31: 957 (2007).
372. Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V et al: Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients. *Eur Urol*, 48: 593 (2005).
373. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H et al: Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, 27: 612 (2003).
374. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H et al: Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *The American Journal of Surgical Pathology*, 28: 435 (2004).
375. Lee SE, Byun SS, Oh JK et al: Significance of macroscopic tumor necrosis as a prognostic indicator for renal cell carcinoma. *J Urol*, 176: 1332 (2006).
376. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC et al: Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer*, 104: 511 (2005).
377. Lam JS, Shvarts O, Said JW et al: Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer*, 103: 2517 (2005).
378. Frank I, Blute ML, Cheville JC et al: An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *The Journal of Urology*, 168: 2395 (2002).
379. Palapattu GS, Pantuck AJ, Dorey F et al: Collecting system invasion in renal cell carcinoma: impact on prognosis and future staging strategies. *J Urol*, 170: 768 (2003).
380. Terrone C, Cracco C, Guercio S et al: Prognostic value of the involvement of the urinary collecting system in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 46: 472 (2004).
381. Uzzo RG, Cherullo EE, Myles J et al: Renal cell carcinoma invading the urinary collecting system: implications for staging. *J Urol*, 167: 2392 (2002).
382. Patard JJ, Leray E, Cindolo L et al: Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol*, 172: 858 (2004).
383. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB et al: Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol*, 163: 1090 (2000).
384. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J et al: Survival and prognostic stratification of 670 patients

- with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 17: 2530 (1999).
385. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB et al: Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol*, 163: 426 (2000).
386. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT et al: Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol*, 173: 1853 (2005).
387. Eichelberg C, Junker K, Ljungberg B et al: Diagnostic and prognostic molecular markers for renal cell carcinoma: a critical appraisal of the current state of research and clinical applicability. *Eur Urol*, 55: 851 (2009).
388. Di Napoli A and Signoretti S: Tissue biomarkers in renal cell carcinoma: issues and solutions. *Cancer*, 115: 2290 (2009).
389. Yao M, Yoshida M, Kishida T et al: VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 94: 1569 (2002).
390. Schraml P, Struckmann K, Hatz F et al: VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *J Pathol*, 196: 186 (2002).
391. Na X, Wu G, Ryan CK et al: Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas. *J Urol*, 170: 588 (2003).
392. Jacobsen J, Grankvist K, Rasmuson T et al: Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. *BJU Int*, 93: 297 (2004).
393. Bui MH, Visapaa H, Seligson D et al: Prognostic value of carbonic anhydrase IX and Ki67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma. *J Urol*, 171: 2461 (2004).
394. Leibovich BC, Sheinin Y, Lohse CM et al: Carbonic anhydrase IX is not an independent predictor of outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 25: 4757 (2007).
395. Shvarts O, Seligson D, Lam J et al: P53 is an Independent Predictor of Tumor Recurrence and Progression After Nephrectomy in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma. *J Urol*, 173: 725 (2005).
396. Kallakury BV, Karikehalli S, Haholu A et al: Increased expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 correlate with poor prognostic variables in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 7: 3113 (2001).
397. Kugler A, Hemmerlein B, Thelen P et al: Expression of metalloproteinase 2 and 9 and their inhibitors in renal cell carcinoma. *J Urol*, 160: 1914 (1998).
398. Gilbert SM, Whitson JM, Mansukhani M et al: Detection of carbonic anhydrase-9 gene expression in peripheral blood cells predicts risk of disease recurrence in patients with renal cortical tumors. *Urology*, 67: 942 (2006).
399. Klatte T, Bohm M, Nelius T et al: Evaluation of peri-operative peripheral and renal venous levels of pro- and anti-angiogenic factors and their relevance in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*, 100: 209 (2007).
400. Rasmuson T, Grankvist K, Jacobsen J et al: Serum insulin-like growth factor-1 is an independent predictor of prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Acta Oncol*, 43: 744 (2004).
401. Margulis V, Matin SF and Wood CG: Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol*, 18: 474 (2008).
402. Eggener SE, Yossepowitch O, Kundu S et al: Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol*, 180: 873 (2008).
403. Kuruvath S, Naidu S, Bhattacharyya M et al: Spinal metastasis from renal cell carcinoma, 31 years following nephrectomy--case report. *Clin Neuropathol*, 26: 176 (2007).
404. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C et al: Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 16: 2261 (1998).
405. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T et al: Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 74: 1653 (2002).
406. Shuch B, La Rochelle JC, Klatte T et al: Brain metastasis from renal cell carcinoma: presenta-

- tion, recurrence, and survival. *Cancer*, 113: 1641 (2008).
407. Upton MP, Parker RA, Youmans A et al: Histologic predictors of renal cell carcinoma response to interleukin-2-based therapy. *J Immunother*, 28: 488 (2005).
408. de Reijke TM, Bellmunt J, van Poppel H et al: EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer*, 45: 765 (2009).
409. Choueiri TK, Garcia JA, Elson P et al: Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer*, 110: 543 (2007).
410. Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA et al: Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*, 113: 1552 (2008).
411. Negrier S, Gomez F, Douillard JY et al: Prognostic factors of response or failure of treatment in patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie. *World J Urol*, 23: 161 (2005).
412. Alamdari FI, Rasmuson T, Grankvist K et al: Angiogenesis and other markers for prediction of survival in metastatic renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*, 41: 5 (2007).
413. Deprimo SE, Bello CL, Smeraglia J et al: Circulating protein biomarkers of pharmacodynamic activity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: modulation of VEGF and VEGF-related proteins. *J Transl Med*, 5: 32 (2007).
414. Pantuck AJ, Seligson DB, Klatte T et al: Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy. *Cancer*, 109: 2257 (2007).
415. Cho D, Signoretti S, Dabora S et al: Potential histologic and molecular predictors of response to temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*, 5: 379 (2007).
416. Lambert EH, Pierorazio PM, Shabsigh A et al: Prognostic risk stratification and clinical outcomes in patients undergoing surgical treatment for renal cell carcinoma with vascular tumor thrombus. *Urology*, 69: 1054 (2007).
417. Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H et al: Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup. *J Urol*, 177: 1703 (2007).
418. Klatte T, Pantuck AJ, Riggs SB et al: Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension. *J Urol*, 178: 1189 (2007).
419. Moinzadeh A and Libertino JA: Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *The Journal of Urology*, 171: 598 (2004).
420. Sweeney P, Wood CG, Pisters LL et al: Surgical management of renal cell carcinoma associated with complex inferior vena caval thrombi. *Urologic Oncology*, 21: 327 (2003).
421. Kim HL, Seligson D, Liu X et al: Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma. *Clin Cancer Res*, 10: 5464 (2004).
422. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ et al: A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *The Journal of Urology*, 166: 63 (2001).
423. Cindolo L, de la Taille A, Messina G et al: A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int*, 92: 901 (2003).
424. Hupertan V, Roupert M, Poisson JF et al: Low predictive accuracy of the Kattan postoperative nomogram for renal cell carcinoma recurrence in a population of French patients. *Cancer*, 107: 2604 (2006).
425. Isbarn H and Karakiewicz PI: Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol*, 19: 247 (2009).
426. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME et al: A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*, 173: 48 (2005).
427. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J et al: Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin*

- Oncol, 20: 4559 (2002).
428. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F et al: Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*, 19: 1649 (2001).
429. Patard JJ, Kim HL, Lam JS et al: Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol*, 22: 3316 (2004).
430. Fujii Y, Saito K, Iimura Y et al: External validation of the Mayo Clinic cancer specific survival score in a Japanese series of clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*, 180: 1290 (2008).
431. Ficarra V, Martignoni G, Lohse C et al: External validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) score to predict cancer specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma. *J Urol*, 175: 1235 (2006).
432. Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T et al: External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur Urol*, 57: 102 (2010).
433. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK et al: Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol*, 25: 1316 (2007).
434. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Bomerhi G et al: Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 23: 832 (2005).
435. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH et al: Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 22: 454 (2004).
436. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA et al: Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol*, 51: 1502 (2007).
437. Patil S, Figlin RA, Hutson TE et al: Prognostic factors for overall survival with sunitinib as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *ASCO Proceedings*, (2009).
438. Heng DY, Xie W, Regan MM et al: Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*, 27: 5794 (2009).
439. Yaycioglu O, Roberts WW, Chan T et al: Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model. *Urology*, 58: 141 (2001).
440. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC et al: Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*, 97: 1663 (2003).
441. Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM et al: A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *The Journal of Urology*, 174: 1759 (2005).
442. Kim HL, Seligson D, Liu X et al: Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*, 173: 1496 (2005).
443. Hosmer DW, Taber S and Lemeshow S: The importance of assessing the fit of logistic regression models: a case study. *Am J Public Health*, 81: 1630 (1991).
444. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF et al: Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *The Journal of Urology*, 145: 20 (1991).
445. Rabbani F, Hakimian P, Reuter VE et al: Renal vein or inferior vena caval extension in patients with renal cortical tumors: impact of tumor histology. *J Urol*, 171: 1057 (2004).
446. Gettman MT, Blute ML, Spotts B et al: Pathologic staging of renal cell carcinoma: significance of tumor classification with the 1997 TNM staging system. *Cancer*, 91: 354 (2001).
447. Jibiki M, Iwai T, Inoue Y et al: Surgical strategy for treating renal cell carcinoma with thrombus extending into the inferior vena cava. *J Vasc Surg*, 39: 829 (2004).
448. Nesbitt JC, Soltero ER, Dinney CP et al: Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *The Annals of thoracic surgery*, 63: 1592 (1997).
449. Tsuji Y, Goto A, Hara I et al: Renal cell carcinoma with extension of tumor thrombus into the vena cava: surgical strategy and prognosis. *J Vasc Surg*, 33: 789 (2001).

450. Lubahn JG, Sagalowsky AI, Rosenbaum DH et al: Contemporary techniques and safety of cardiovascular procedures in the surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 131: 1289 (2006).
451. Martínez-Salamanca, J.I., Aragona, M., Bianco, F.J. et al: Prognosis significance of venous thrombus in renal cell carcinoma: a multiinstitutional study. *J Urol*, 177 (Supplement): 212 (2007).
452. Chiappini B, Savini C, Marinelli G et al: Cavoatrial tumor thrombus: single-stage surgical approach with profound hypothermia and circulatory arrest, including a review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 124: 684 (2002).
453. Shahian DM, Libertino JA, Zinman LN et al: Resection of cavoatrial renal cell carcinoma employing total circulatory arrest. *Arch Surg*, 125: 727 (1990).
454. Fehrenbacher JW, Hart DW, Huddleston E et al: Optimal end-organ protection for thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair using deep hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*, 83: 1041 (2007).
455. Skinner DG, Pritchett TR, Lieskovsky G et al: Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. *Annals of Surgery*, 210: 387 (1989).
456. Novick AC, Kaye MC, Cosgrove DM et al: Experience with cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest in the management of retroperitoneal tumors with large vena caval thrombi. *Annals of Surgery*, 212: 472 (1990).
457. Franklin JR, Figlin R, Rauch J et al: Cytoreductive surgery in the management of metastatic renal cell carcinoma: the UCLA experience. *Semin Urol Oncol*, 14: 230 (1996).
458. Rackley R, Novick A, Klein E et al: The impact of adjuvant nephrectomy on multimodality treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*, 152: 1399 (1994).
459. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD et al: Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer*, 28: 1165 (1971).
460. Montie JE, el Ammar R, Pontes JE et al: Renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombi. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 173: 107 (1991).
461. Suggs WD, Smith RB, 3rd, Dodson TF et al: Renal cell carcinoma with inferior vena caval involvement. *J Vasc Surg*, 14: 413 (1991).
462. Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR et al: Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 30: 1091 (2006).
463. Kim HL, Zisman A, Han KR et al: Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *The Journal of Urology*, 171: 588 (2004).
464. Gettman MT, Boelter CW, Cheville JC et al: Charlson co-morbidity index as a predictor of outcome after surgery for renal cell carcinoma with renal vein, vena cava or right atrium extension. *The Journal of Urology*, 169: 1282 (2003).
465. Glazer AA and Novick AC: Long-term followup after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. *The Journal of Urology*, 155: 448 (1996).
466. Bissada NK, Yakout HH, Babanouri A et al: Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Urology*, 61: 89 (2003).
467. Sobin L.H. and Wittekind C.: *TNM Classification of Malignant Tumours, Introduction*. Wiley-Liss, New York: (2002).
468. Leibovich BC, Han KR, Bui MH et al: Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*, 98: 2566 (2003).
469. Klaver S, Joniau S, Suy R et al: Analysis of renal cell carcinoma with subdiaphragmatic macroscopic venous invasion (T3b). *BJU Int*, 101: 444 (2008).
470. Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM et al: Cancer specific survival for patients with pT3 renal cell carcinoma-can the 2002 primary tumor classification be improved? *The Journal of Urology*, 173: 716 (2005).

471. Ficarra V, Novara G, Iafrate M et al: Proposal for reclassification of the TNM staging system in patients with locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma according to the cancer-related outcome. *Eur Urol*, 51: 722 (2007).
472. Ficarra V, Galfano A, Guille F et al: A new staging system for locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma: a multicenter European study including 2,000 patients. *J Urol*, 178: 418 (2007).
473. Lohse CM and Cheville JC: A review of prognostic pathologic features and algorithms for patients treated surgically for renal cell carcinoma. *Clin Lab Med*, 25: 433 (2005).
474. Ficarra V, Martignoni G, Galfano A et al: Prognostic role of the histologic subtypes of renal cell carcinoma after slide revision. *Eur Urol*, 50: 786 (2006).

TABLAS

- Tabla 1: Incidencia Internacional del CCR 1998/2002
- Tabla 2: Factores de riesgo del carcinoma renal (CCR)
- Tabla 3: Clasificación histológica de los tumores renales (OMS)
- Tabla 4: Hallazgos inmunohistoquímicos en los neoplasias epiteliales renales
- Tabla 5 Síndromes para-neoplásicos más comunes
- Tabla 6: Sistema de clasificación TNM 2009
- Tabla 7. Estadificación del nivel de trombo en el CCR
- Tabla 8: Localización específica de varios abordajes para el CCR con afectación de la VCI
- Tabla 9: Resumen de los estudios de NP como tratamiento del CCR con EVT
- Tabla 10: Criterios MSKCC (Motzer) para predecir la supervivencia en pacientes con CCR avanzado; dependiendo de la presencia o ausencia de 5 factores de riesgo distintos (3).
- Tabla 11: Resultados de nefrectomía y trombectomía en CCR y EVT
- Tabla 12: Resultados de nefrectomía y trombectomía en CCR metastásico con EVT concomitante
- Tabla 13. Resumen de las variables anatómicas, histológicas y clínicas incluidas en los modelos pronósticos mas utilizados para el CCR localizado y metastásico
- Tabla 14: Modelos matemáticos desarrollados para predecir la supervivencia de los pacientes con CCR
- Tabla 15: Capacidad predictiva (c-index) de los diferentes modelo
- Tabla 16: Características generales de las muestras (Global, Control y Validación)
- Tabla 17: Nivel de trombo tumoral en cada cohorte
- Tabla 18: Estimación de la mortalidad perioperatoria (MPO) en cada cohorte
- Tabla 19 : Mortalidad a 30 días en 915 pacientes según diferentes variables preoperatorios
- Tabla 20: Análisis multivariante de predicción de MPO
- Tabla 21 : Cálculo practico de MPO según la combinación de las diferentes variables en un escenario clínico concreto
- Tabla 22: Serie Global: Supervivencia
- Tabla 23: Series Control y Validación: Supervivencia
- Tabla 24: Supervivencia Global a 1, 5 y 10 años. Series global, control y validación
- Tabla 25: Supervivencia Cáncer-Específica a 5 años en función de nivel de trombo, afectación ganglionar y metástasis.
- Tabla 26: Supervivencia a 5 y 10 años según nivel de trombo tumoral, afectación ganglionar y metástasis
- Tabla 27: Analisis uni y multivariante de factores pronósticos de supervivencia global
- Tabla 28: Tabla que analiza la relación entre tiempo y supervivencia
- Tabla 29: Cálculo práctico de SG según la combinación de las diferentes variables en un escenario clínico concreto
- Tabla 30. MPO. Series mundiales más representativas.
- Tabla 31: SG. Series mundiales más representativas

FIGURAS

- Figura 1: Incidencia de CCR en USA de 1977-1981 a 2002-2006
 - o 1a: Incidencia según tipo histológico
 - o 1b: Mortalidad global por CCR
- Figura 2: Incidencia en USA según datos SEER de 1977-1981 a 2002-2006, según raza, sexo y estadio en el momento del diagnóstico
- Figura 3: Mapa de incidencia de cáncer renal en España. Atlas municipal de Mortalidad por Cáncer en España 1989-1998. Instituto de Salud Carlos III. 2007.
- Figura 4a: Imagen histológica- Carcinoma de Células Renales
- Figura 4b: Técnica FISH mostrando los núcleos con delección 3p
- Figura 5: Representación visual de las clasificaciones de Neves-Zincke, Novick, Hinman y Robson
- Figura 6: Trombo en Vena Renal. Técnica Quirúrgica
- Figura 7: Trombo en VCI Infrahepático. Técnica quirúrgica
- Figura 8: Trombo en VCI retrohepático. Técnica quirúrgica
- Figura 9: Trombo en Aurícula. Técnica quirúrgica vía abdominal (Ciancio y cols)
- Figura 10: Esquema de uso y emplazamiento Bypass Veno-venoso
- Figura 11: Movilización hepática completa, exposición y control de VSH
- Figura 12: Liberación y control vía abdominal del segmento intrapericárdico de la VCI
- Figura 13: Histograma de edad
- Figura 14: Histograma de sexos
- Figura 15: Validación de MPO utilizando la formula de probabilidad de muerte estimada en la cohorte global excluyendo la cohorte de validación
- Figura 16: Validación de MPO utilizando la formula de probabilidad de muerte estimada en la cohorte de validación
- Figura 17: Curva de supervivencia serie global y validación
- Figura 18: Curva de supervivencia en función de edad
- Figura 19: Curva de supervivencia en función del tamaño tumoral
- Figura 20: Curva de supervivencia en función de nivel de trombo tumoral
- Figura 21: Supervivencia cáncer-específica (Kaplan-Meier) en pacientes con afectación de VR (pT3a) vs. Nivel I (pT3b) (Cualquier N o M)
- Figura 22: Supervivencia cáncer-específica (Kaplan-Meier) en pacientes con afectación de VR (pT3a) vs. Nivel I (pT3b) (N0M0)
- Figura 23: Supervivencia cáncer-específica (Kaplan-Meier) en pacientes con Nivel I vs. Nivel II + III (Cualquier N o M) M)
- Figura 24: Curva de supervivencia en función del grado Fuhrman
- Figura 25: Curva de supervivencia en función de la existencia de metástasis en el momento de la cirugía (M0 vs. M1)
- Figura 26: Curva de supervivencia en función de la invasión de la grasa perirrenal
- Figura 27: Curva de supervivencia en función de la invasión ganglionar
- Figura 28: Validación del modelo en los dos grupos (serie control)
- Figura 29: Validación del modelo en los dos grupos (serie validación)

